

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/147757>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

1905

MORBUS BOWEN VULVAE

DIAGNOSTIEK EN THERAPIE

A. T. M. VERHOEVEN

MORBUS BOWEN VULVAE
Diagnostiek en therapie

PROMOTORES

PROF DR J L MASTBOOM

DR U G VAN HAELEST

MORBUS BOWEN VULVAE

Diagnostiek en therapie

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor in de geneeskunde aan de
katholieke universiteit te Nijmegen, op gezag van de
rector magnificus Prof. Mr. F. J. F. M. Duynstee, volgens besluit
van het college van decanen in het openbaar te verdedigen op
20 december 1974, des middags te 4 uur door

Arnoldus Theodorus Maria Verhoeven
geboren te Tilburg

Grafische Industrie van Eerd B V
Tilburg

Dit proefschrift werd bewerkt in de kliniek voor Verloskunde en Gynaecologie van de Katholieke Universiteit te Nijmegen.

Financiële steun werd ontvangen van de Jan Dekkerstichting, Dr. Ludgardine Bouwmanstichting en van de Firma Hoffman-La Roche.

Aan mijn ouders.
Aan Justine,
Bram en Floortje.

Inhoudstabel

I. INLEIDING	9
----------------------	---

II. LITERATUURSTUDIE

Historisch overzicht	12
Histologie	15
Differentiële diagnose	21
Chromosomenonderzoek en histochemie	25
Aetiologie en pathogenese	26
Macroscopie	30
Leeftijd	33
Klachten	34
Beloop	35
Diagnostiek	36
Begrip M. Bowen als subtype van het carcinoma in situ	40
Relatie M. Bowen en andere maligniteiten	43
Anogenitale localisatie	47
Relatie met zwangerschap	48
Therapie	48

III. EIGEN ONDERZOEK

Materiaal en methode	58
Casuïstiek patiënten	66
Bewerking casuïstiek	81
Samenvatting en conclusies	105
Summary and conclusions	114
Literatuurlijst	122

I. Inleiding

Vroege diagnostiek van kanker in een nog curabel stadium vormt een van de belangrijkste bijdragen tot de kankerbestrijding.

Hoewel radicale chirurgische ingrepen en radiotherapie bij de carcinoombehandeling curatief kunnen zijn, is de morbiditeit en mortaliteit nog aanzienlijk en is het uiteindelijke resultaat minder doeltreffend in vergelijking met de behandeling van preinvasieve vormen van kanker waarvan het genezingspercentage de 100 % benadert.

In toenemende mate zal de nadruk van de kankerbestrijding dan ook dienen te vallen op de preventie door middel van bevolkingsonderzoek naar de voorstadia van invasief groeiende kwaadaardige nieuwvormingen.

Met name de opsporing en behandeling van intra-epitheliale vormen van carcinoom heeft zich in de gynaecologische oncologie een niet meer weg te denken plaats verworven. Massa-screening door middel van cytologisch onderzoek van de baarmoedermond en behandeling van het carcinoma in situ blijken het percentage werkelijk invasief groeiende cervixcarcinomen in deze bevolkingsgroep tot de helft te kunnen reduceren (Christopherson, 1966; Pedersen, 1967).

De verwachting lijkt gerechtvaardigd, dat zorgvuldig onderzoek en behandeling van precancereuze afwijkingen van de vulva een vergelijkbaar resultaat ten aanzien van het vulva-carcinoom zou kunnen bewerkstelligen.

Toegenomen waakzaamheid op diagnostisch gebied blijkt in staat het „doctors delay” ten aanzien van de diagnostiek van deze aandoeningen aanmerkelijk te reduceren. Immers, na de vestiging van een speciale kliniek voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met vulva-aandoeningen op de gynaecologische afdeling van de Tulane University School of Medicine in 1957 steeg het percentage gediagnostiseerde intra-epitheliale vulva-carcinomen aanmerkelijk. Terwijl dit percentage voordien slechts 13 % van het totale aantal vulva-carcinomen bedroeg, steeg dit tot 34 % in de eerste vijf jaar hierna (Collins e.a., 1963).

Ook elders heeft men deze ervaring opgedaan.

Woodruff (1968) meldt een verdubbeling van het percentage gediagnostiseerde carcinomata in situ van de vulva: in de 15 jaar vóór en na 1950 bleek dit percentage gestegen te zijn van respectievelijk 22 tot bijna 40 %, ook weer van het totale aantal vulvacarcinomen.

Boutselis (1972) noemt eveneens een stijging van 16 % in de jaren 1951-1960 tot 34 % in de jaren 1961-1970.

Merrill (1974) vond dat de laatste tien jaar 40 % van de vulvacarcinomen tot de intra-epidermale fase beperkt bleef.

Door centralisatie van patiënten en veelvuldig gebruik van diagnostische biopsiën werd een grote diagnostische en therapeutische ervaring verkregen, welke met name ook voor specialisten in opleiding van grote waarde blijkt te zijn. Zelfs indien men een populatie vrouwen zonder klachten met eenvoudige diagnostische hulpmiddelen onderzoekt, blijkt bijna 1 % van de groep boven het 45e levensjaar premaligne afwijkingen (carcinoma in situ of dysplasie in meer of minder ernstige mate) van de vulva te hebben. De helft hiervan blijkt een intra-epitheliaal carcinoom te zijn (Broen e.a., 1971).

Uit het onderzoek van Broen e.a., (1971) blijkt, dat het carcinoma in situ van de vulva bij 0,42 % van een populatie van 698 vrouwen zonder klachten boven de 45 jaar voorkomt. In deze leeftijdsgroep komt dit neer op een frequentie van vier carcinomata in situ van de vulva op de duizend vrouwen zonder klachten. Hieruit valt af te leiden dat het intra-epitheliale carcinoom van de vulva minder zeldzaam moet zijn dan men op grond van de literatuur zou verwachten.

Onbekendheid met deze aandoeningen zal hier deels debet aan zijn. Nederland vormt geen uitzondering op de regel, dat deze patiënten vaak zowel door dermatologen als gynaecologen behandeld worden. Gezien de betrekkelijke zeldzaamheid van deze aandoeningen en de verspreiding over twee specialismen zal de individuele specialist slechts bij hoge uitzondering ervaring met deze aandoeningen kunnen opdoen. In Nederland werd tot op heden geen onderzoek verricht naar het voorkomen van het carcinoma in situ van de vulva.

Uit eigen ervaring en die van anderen is ons gebleken, dat de diagnostiek en therapie van het carcinoma in situ van de vulva in de praktijk aanleiding geeft tot verschillende problemen.

Eén van de vormen van het intra-epitheliale vulvacarcinoom, t.w. de vulvair gelocaliseerde Morbus Bowen zal in extenso worden belicht. De slijmvlieslocalisatie van de M. Bowen van de vulva, welke (abusievelijk) ook wel bekend staat onder de naam erythroplasie van Queyrat, zal eveneens deel uitmaken van deze studie.

Er wordt een duidelijk onderscheid gemaakt t.o.v. de andere vormen van intra-epitheliaal carcinoom van de vulva t.w. het carcinoma in situ simplex (= plaveiselcelcarcinoma in situ) van de vulva en de anogenitale vorm van Morbus Paget.

Hierbij zij aangetekend, dat er (nog) geen eensluidende mening bestaat over de histogenese van de anogenitale M. Paget (Helwig e.a., 1963; Kaufman en Gardner, 1969; Fenn e.a., 1971; Fetherston e.a., 1972).

Uitgangspunt vormt een enquête, die in 1970 in Nederland werd gehouden, om een indruk te krijgen van het voorkomen van de ziekte van Bowen van de vulva.

Aan de hand van een literatuurstudie en de bij deze enquête verzamelde gegevens zal getracht worden de medicus practicus een overzicht te geven van de klinische betekenis van de vulvair gelocaliseerde M. Bowen in de ruimste zin van het woord.

Onze gedachten gaan hierbij met name uit naar de huisarts, omdat deze de patiënte in eerste instantie ziet. Voorts naar die specialisten, die bij de diagnostiek en behandeling van deze aandoening betrokken zijn: patholoog-anatoom, dermatoloog, gynaecoloog en radioloog.

Op grond van deze studie zal een voorstel worden gedaan om te komen tot een zo zorgvuldig mogelijk diagnostisch en therapeutisch handelen.

II. Literatuur-studie

Historisch overzicht

In 1912 beschreef John Bowen bij twee mannen een chronische huidaandoening op de armen en nates, die hij na zorgvuldige klinische beschouwing en histologisch onderzoek rangschikte in de groep van „precancerous dermatoses”. Waarschijnlijk had P. G. Unna deze afwijking reeds in 1897 in een internationale atlas van zeldzame huidziekten beschreven als carcinoma serpiginosum multiplex (Delbanco, 1925). De eerste auteur, die bepaalde huidaandoeningen (b.v. keratosis senilis) als „dermatoses précancéreuses” had gerubriceerd was Dubreuilh in 1896. Hij beschouwde deze aandoeningen als „la graine de cancer”. Bowen stelde op grond van de histologie en het beloop reeds, dat zich uit deze aandoening waarschijnlijk op den duur een carcinoom zou ontwikkelen: „As yet no signs of malignancy have appeared in these cases. It can hardly be doubted that such a sequel is imminent”.

Precancerose is deels een klinisch statistisch en deels een histologisch begrip. Onder een precancereuze dermatose verstaat men die afwijking, die, indien onbehandeld gebleven, in een groot aantal gevallen, dat tevoren niet vast staat, vroeger of later — soms pas na zeer lange tijd — overgaat in invasief groeiend carcinoom (Bloch, cit. Montgomery, 1967).

Miescher (1943) en Lund (1957) maken onderscheid tussen een precancerose in ruimere en in engere zin. Zij doen dit op morfologische en klinische gronden. Morfologisch worden bij de precancerose in engere zin reeds proliferatieve en cytologische veranderingen aangetroffen, die alle kenmerken van een echt infiltrerend carcinoom vertonen, zonder dat er sprake is van invasieve groei. Dit begrip gaat praktisch onmerkbaar over en kan gelijk gesteld worden aan het begrip „carcinoma in situ”, welke term door Broders in 1932 op de precancerosen in engere zin, waaronder M. Bowen, werd toegepast: een pathologische verandering van het plaveiselepitheel, waarbij alle kenmerken van maligniteit worden aangetroffen, uitgezonderd invasieve groei of metastasering. Bij de precancerose in ruimere zin is er slechts sprake van atrofische of degeneratieve veranderingen van de weefsels, welke mogelijk cellen bevatten, die ooit maligne kunnen onttaarden. Een voorbeeld van een precancerose in ruimere zin vormt de lichen sclerosus et atrophicus, waaraan bij de individuele patiënte de klinische betekenis kan worden toegekend, dat er een grotere kans op de ontwikkeling van een vulvacarcinoom in de toekomst bestaat (Suurmond, 1963). Klinisch is de kans van maligne ontaarding bij de precancerose in ruimere zin aanmerkelijk kleiner dan bij de precancerose in engere zin. Door verschillende

auteurs blijkt aan het begrip precancerose een verschillende betekenis te worden toegekend. Hierdoor is het begrip verwarringwekkend. Terwijl de ene auteur hieronder meer het huidige begrip carcinoma in situ verstaat, gebruiken andere auteurs het begrip precancerose in eerder genoemde ruimere zin.

Uit de oorspronkelijke opmerking van Bowen kunnen wij opmaken, dat hij op grond van de door hem beschreven histologische kenmerken met een grote mate van waarschijnlijkheid bij deze aandoening op de lange duur maligne ontaarding verwachtte. Het begrip „precancerous dermatoses” werd door hem dus in bovengenoemde engere zin gebruikt en valt praktisch samen met het later ingevoerde begrip „carcinoma in situ” (Gans en Steigleder, 1957). Darier (1914) beschreef deze afwijking eveneens als een apart ziektebeeld in de zin van precancerose in engere zin „dyskeratose lenticulaire et en disques” of „dermatose precancereuse de Bowen”.

Nadat Bowen in 1915 nog een patiënte met deze ziekte beschreven had, bleek dat zich bij twee van de drie door hem beschreven patiënten in 1920 een carcinoom had ontwikkeld.

Zijn voorspelling was dus uitgekomen.

In 1922 beschreven Hudelo, Oury en Calliau de eerste patiënte met M. Bowen van de vulva, deels overgrijpend op het slijmvlies van het labium minus. Wij vonden in de literatuur ongeveer 160 patiënten met M. Bowen van de vulva beschreven (zie lijst). Hierbij zij aangetekend dat meerdere gevallen, die door Angelsaksische auteurs als „carcinoma in situ” zijn beschreven buiten deze reeks blijven (Collins e a 1970, Rutledge e a 1970, Shingleton e a 1970, Franklin e a 1972, Kelly, 1972, Dehner, 1973, Woodruff e a 1973). Tegenover deze auteurs nog eens 250 patiënten met een carcinoma in situ van de vulva, inclusief M. Bowen, exclusief M. Paget.

IN DE LITERATUUR BESCHREVEN PATIËNTEN MET M. BOWEN EN ERYTHROPLASIE VAN QUEYRAT VAN DE VULVA

Jaartal	Auteur	Aantal patiënten	Jaartal	Auteur	Aantal patiënten
1922	Hudello e a	1	1928	Leigheb	1
1925	Richon	2	1929	Szathmary	1
1925	Delbanco	1	1929	Guhrauer	1
1925	Gutmann	1	1930	Geiger	1
1926	Dartigues e a	1	1930	Fuhs	1
1927	Rusch	1	1930	Nicolas e a	2
1927	Barbier	1	1932	Fabre	1
1927	Bloch	1	1932	Muller	1

Jaartal	Auteur	Aantal patienten	Jaartal	Auteur	Aantal patienten
1933	Rothman	1	1957	Laage	1
1934	Pozzo	1	1957	Halter	4
1936	Arzt	1	1957	Matras	5
1936	Ramel	1	1957	Mastboom	1
1936	Touraine e.a.	1	1958	Hillemans	2
1937	Goldberg	1	1959	Iklé	1
1937	Vigne	1	1961	Abell en Gosling	24
1937	Daubresse-Morelle	1	1961	Limburg	13
1938	Carrera	1	1961	Bazala	2
1938	Ferreira Marques	1	1961	Peterka	1
1938	Weissenbach e.a.	1	1963	Degos e.a.	6
1940	Lampe	1	1963	Mc Pherson e.a.	2
1941	Lutz	1	1963	Glowinski	2
1943	Knight	6	1964	Polachowski	1
1944	Jeffcoate e.a.	1	1965	Randow	1
1944	Pautrier e.a.	1	1965	Staffeldt	1
1946	Gonin	1	1965	Abell	18
1946	Navratil	1	1966	Janovski e.a.	1
1949	Rudge	2	1968	Grimmer	1
1949	Burger	1	1969	Woodruff e.a.	1
1950	Carteaud	1	1970	Aartsen	1
1951	Noguez	1	1972	Basset e.a.	4
1951	Towpik	1	1972	Boutselis	6
1953	Lima e.a.	1	1972	Nogalez Ortiz	2
1954	Houwert e.a.	1	1972	Friedrich	1
1954	Garnier	2	1972	Lopez Garcia	1
1955	Peterson	1	1972	Garcia Orcoyen Tormo	1
1955	Leckie	2			
1956	Eichner	1			
				Totaal	159

In 1911 had Queyrat een naar hem genoemde aandoening van de glans penis beschreven, die overwegend dezelfde histologische kenmerken had als de M. Bowen: de erythroplasie van Queyrat. Het eerste geval van M. Bowen van de vulva (Hudelo e.a. 1922) bleek dan ook voor Darier niet of nauwelijks histologisch te onderscheiden van de erythroplasie, zoals die door Queyrat aan de glans penis beschreven was (Richon, 1925).

Terwijl Darier (1928) meende, dat hier sprake was van twee verschillende aandoeningen werd het vooral door de publicatie van Blau en Hijman (1955) duidelijk, dat de erythroplasie van Queyrat identiek is aan de M. Bowen voor

zover deze gelocaliseerd is op de slijmvliezen van de vulva, penis en mond. De meeste Amerikaanse auteurs (Lever, 1967) blijven dan ook spreken van de erythroplasie van Queyrat als de M. Bowen zich op het slijmvlies van de vulva manifesteert. Graham en Helwig (1973), die een uitvoerige literatuurstudie en klinisch onderzoek verrichtten naar de erythroplasie van Queyrat geven er de voorkeur aan deze term te reserveren voor aandoeningen van de penis, waarvoor deze term oorspronkelijk bedoeld is door Queyrat en Darier. Zij noemen de erythroplasie van de vulva welke door Pautrier en Danon (1944), en Blau en Hijman (1955) identiek werd geacht met de M. Bowen van de vulva liever M. Bowen.

Hun motivering voor de voorkeursbenaming M. Bowen van de vulva berust niet op histologische gronden — histologisch is er ook volgens hen immers geen onderscheid mogelijk — doch op klinische gronden. De erythroplasie van Queyrat van de glans penis gaat in een aanmerkelijk geringer percentage gepaard met andere tumoren (Graham en Helwig, 1973) dan de M. Bowen (Graham en Helwig, 1961).

Broders (1932) beschouwt de M. Bowen als een intra-epitheliaal carcinoom, dat kan overgaan in een invasief groeiend carcinoom.

Fraser (1928) veronderstelt zelfs, dat de M. Bowen identiek is aan een ander type intra-epitheliaal carcinoom: de extramammaire vorm van de ziekte van Paget (anogenitale vorm). Deze hypothese werd een bron van verwarring, aangezien deze abusievelijk door onder meer Jeffcoate (1944) werd overgenomen bij de beschrijving van twee patiënten met een vulvaire aandoening. De anogenitale vorm van de ziekte van Paget is echter een klinisch en histologisch duidelijk van de M. Bowen van de vulva te onderscheiden langzaam progressief intra-epitheliaal carcinoom, dat in tegenstelling tot de mammaire vorm slechts in 30 % van de gevallen gepaard gaat met een carcinoom, meestal van de (apocriene) zweetklieren, soms van urethra, blaas, rectum of mamma.

Histologie

Daar het macroscopisch aspect veelvormig en wisselend is, is de diagnose nooit te stellen zonder microscopisch onderzoek.

Het stratum corneum toont een gegolfd verlopende verdikte hoornlaag, welke diep doordringt in de follikelopeningen. Er bestaat naast **hyperkeratose** ook **parakeratose**. Het stratum granulosum kan geheel of gedeeltelijk verdwenen en onregelmatig ontwikkeld zijn. Het stratum spinosum is opvallend verbreed en toont plumpe epitheellijsten (**acanthose**). Er is een voornamelijk intracellulair, doch tevens intercellulair oedeem. In alle lagen van de bekleding zijn de

cellen grotendeels atypisch; ze zijn bovendien ongelijk van vorm en grootte (polymorfie). De normale stratificatie gaat hierdoor verloren. („Unordnung”). De kernen tonen eveneens polymorfie en hyperchromasie.

De kernen zijn nu eens klein, dan weer zeer groot en tonen soms bizarre vormen. Meerkernige reuzencellen komen in grote getale voor. Sommige cellen bevatten kernmateriaal, dat in bizarre klompjes bijeen ligt, de zgn. „clumping nuclei”. Deze werden door Darier (1914) met het begrip „poikilocarynosis” benoemd. Zij maken de indruk meerkernig te zijn, doch men neemt aan dat ze ontstaan zijn door amitotische kerndeling. Er zijn veel mitosen, welke verspreid in alle lagen vóórkomen. De mitosen zijn vaak atypisch (propellerachtig). Zeldzamer zijn de tekenen van **benigne dyskeratose**, de zgn. „corps ronds” (Darier, 1928), die door Mouwen (1937) met de term **ronde hofcellen** van het type Bowen worden benoemd. Dit zijn grote ronde cellen met in hun cytoplasma een ronde homogene, basophile dyskeratotische massa omgeven door een heldere halo (Lever, 1967).

Een karakteristiek kenmerk vormen de verschijnselen van de **maligne dyskeratose**: verschillende stadia van individuele celverhoorning in het stratum spinosum. Deze cellen zijn groot en rond en hebben een homogeen sterk eosinofiel cytoplasma met een pycnotische kern. Soms vindt men zelfs echte hoornparels in het stratum spinosum. Soms kan er vacuolisatie van de cellen zijn opgetreden, waardoor de cellen lijken op Pagetcellen. Bij de M. Bowen blijven in tegenstelling tot bij de M. Paget intercellulaire bruggetjes ook bij de gevacuoliseerde cellen aanwezig. De basaalmembraan is in de klassieke (d.w.z. intra-epitheliale vorm) intact.

Het verloop van de grens tussen dermis en epidermis is zeer onregelmatig door de grillige, lang uitgerekte epitheellijsten.

In de dermis treft men een sterk lymfo- en plasmocytair ontstekingsinfiltraat aan in de bindweefselpapillen. De bloed en lymfevaten zijn verwijd. De genoemde veranderingen kunnen ook voorkomen in de wand van de huidadnexen. De cutis is oedemateus.

Het is vooral het gezamenlijk vóórkomen van de bovengenoemde veranderingen (hyperkeratose, parakeratose, acanthose, verlies van stratificatie, „clumping nuclei”, onscherpe celgrenzen, tekenen van benigne en maligne dyskeratose, verspreid mitosen waaronder atypische vormen, ontstekingsinfiltraat in de dermis) welke tot het histologische begrip en de diagnose van de M. Bowen voeren. Het histologische beeld kan evenwel van plaats tot plaats variëren: in één coupe behoeven niet alle kenmerken aangetroffen te worden (Montgomery, 1967; Delbanco, 1925). Histologisch kan men het beeld omschrijven als een **plaveiselcelcarcinoma in situ** (= carcinoma in situ simplex) met individuele celverhoorning en/of met bowenoïde veranderingen (zie verder pag. 22 en pag. 40). De beschreven histologische kenmerken van M. Bowen worden geïllustreerd in de figuren 1 t/m 7.

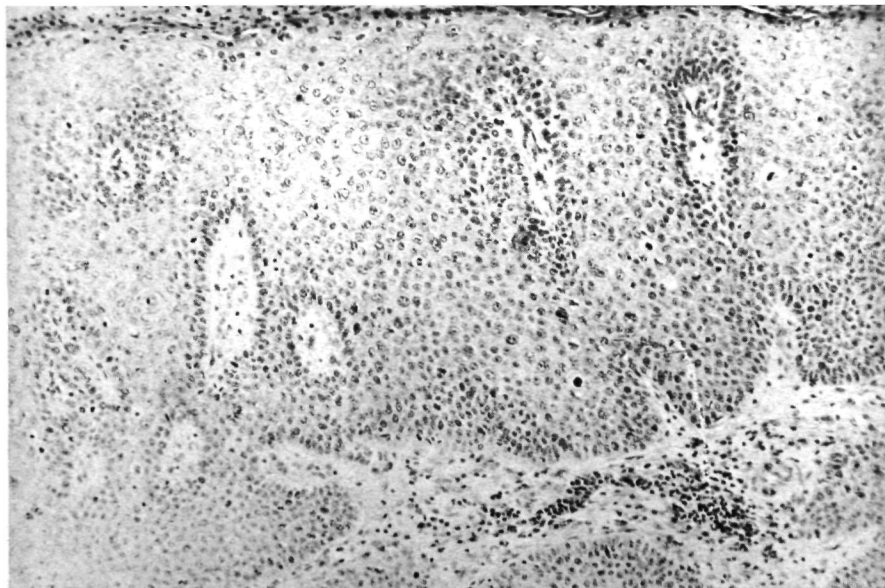


Fig. 1

Overzichtopname van deel van epidermis met M. Bowen kenmerken: onregelmatige verbreding van de lijsten (acanthose), hyper- en parakeratose, verlies van stratificatie, op alle niveau's het vóórkomen van polymorfe en hyperchromatische kernen en zgn. „clumping-nuclei”.

HE. x 110.

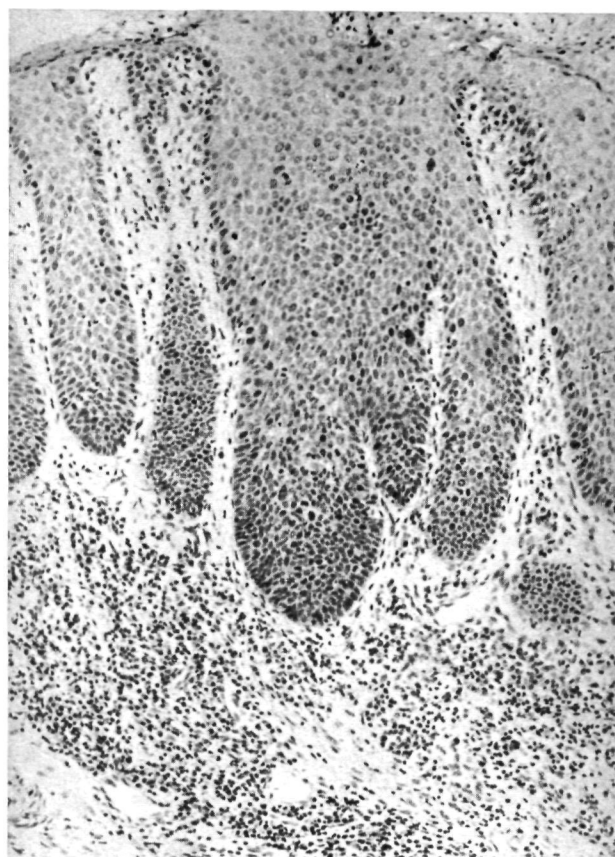


Fig. 2

Zelfde afwijkingen als bij fig. 1 beschreven. Het onderliggende bindweefsel bevat een matig dicht infiltraat van lymfocyten met plasmacellen.

HE. x 110.

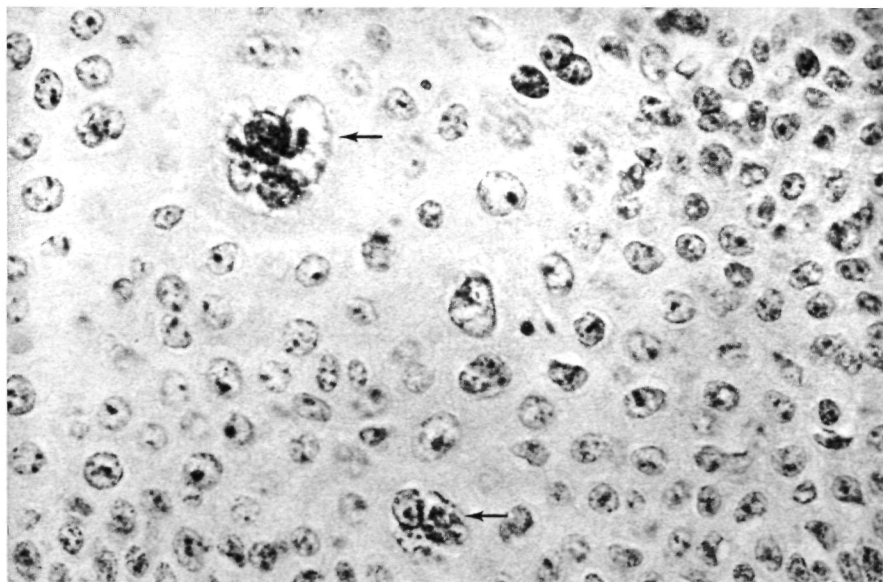


Fig. 3

Deel van stratum malpighii met enkele zgn. „clumping nuclei”; de overige celkernen zijn polymorf en bevatten één of meer grote nucleoli.
HE. x 435.

Fig. 4

Verlies van stratificatie zowel in de middelste als oppervlakkige lagen van de bekleding. De celgrenzen zijn niet duidelijk.

Verspreid komen mitosen voor.
HE. x 435.

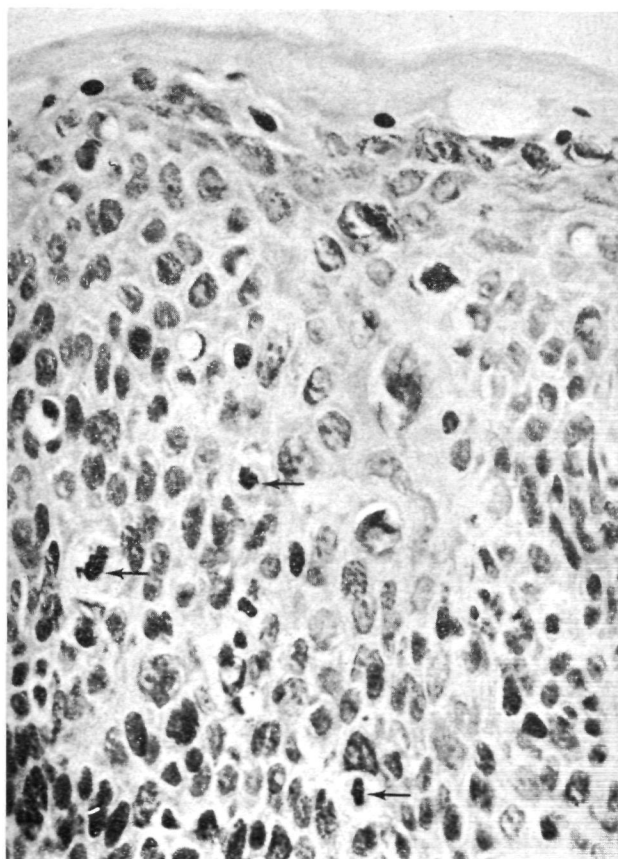


Fig. 5

Basaal deel van epitheellijst, waarin „clumping nuclei”, individuele celverhoorning (maligne dyskeratose) en aanduiding van uistruktuur met beginnende centrale verhoorning. HE. x 435.

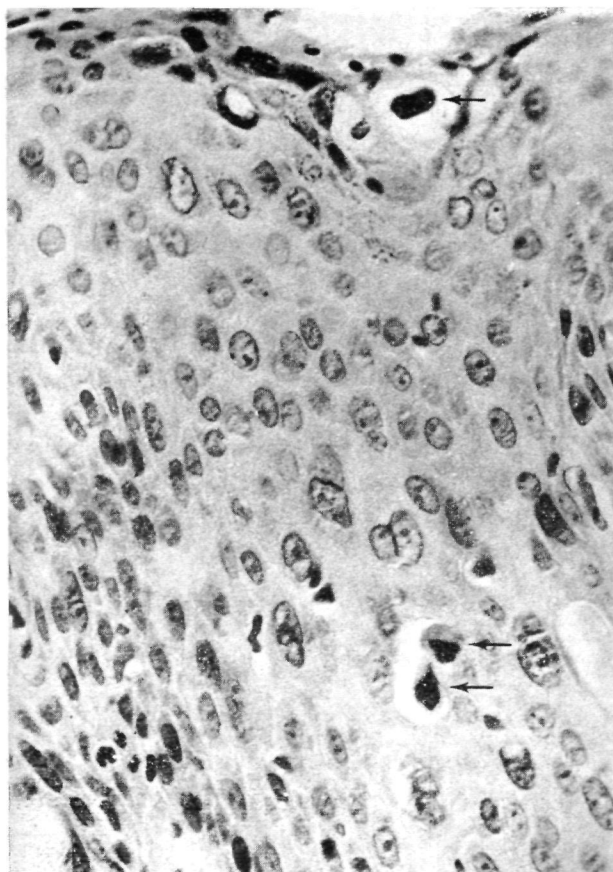
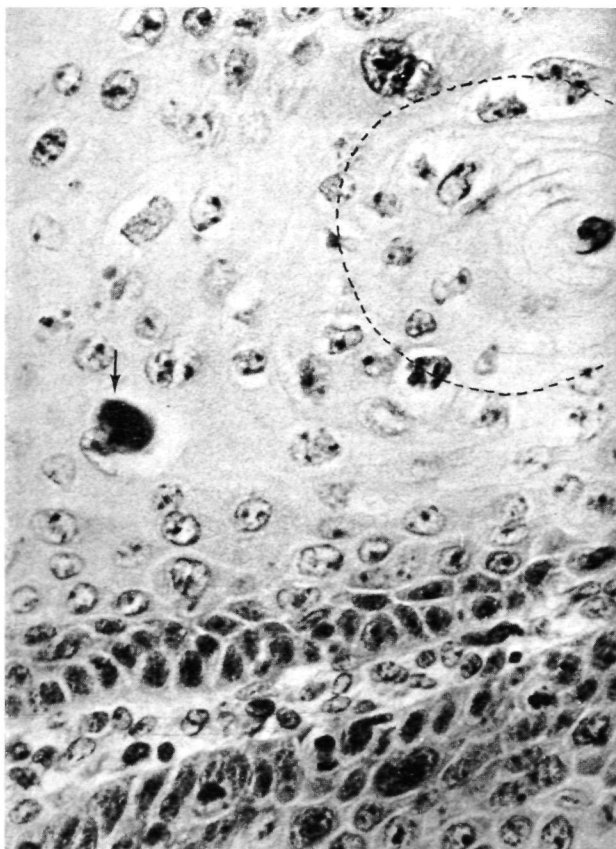


Fig. 6

Midden- en oppervlakkig deel van epidermis, waarin maligne dyskeratose of individuele celverhoorning, en tekenen van benigne dyskeratose in de vorm van zgn. „corps ronds”. HE. x 435.

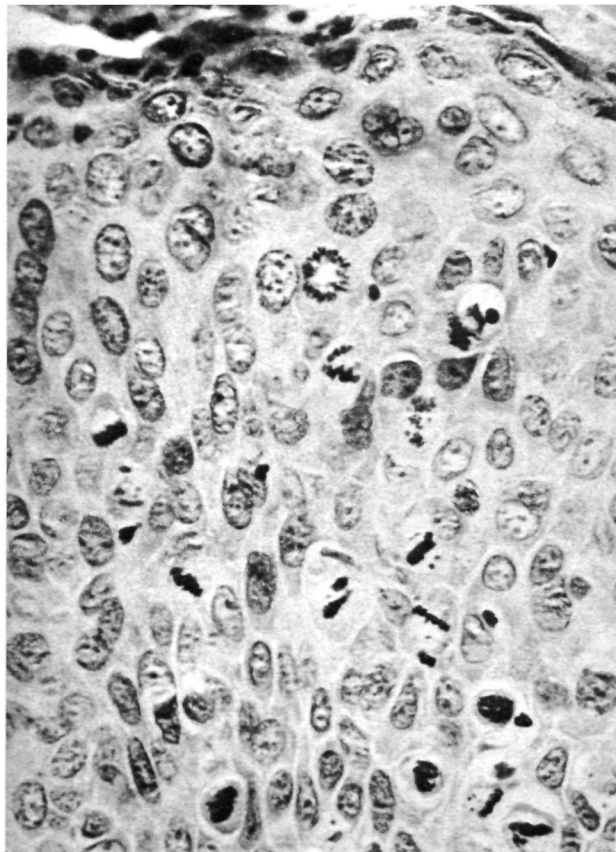


Fig. 7

Talrijke mitosen, waaronder atypische vormen komen ook in de hogere lagen verspreid voor.
HE. x 435.

Karakteristiek is het multicentrisch of multifocaal vóórkomen, dat door Abell en Gosling (1961) bij 11 van hun 24 patiënten werd gevonden. Bij 16 van de 24 patiënten waren ook haarfollikels en talgklieren in het proces betrokken. De overgang van normaal naar abnormaal epitheel is histologisch scherp begrensd. Het histologische beeld van de erythroplasie van Queyrat is hetzelfde als dat van de M. Bowen. Janovski en Dubrauszky (1967) noemen als enige onderscheid een geringere parakeratose en het ontbreken van hyperkeratose bij de erythroplasie van Queyrat, waardoor de aandoening macroscopisch vuurrood zou zijn.

Abell en Gosling (1961) beschreven bij 10 van de 24 patiënten met een M. Bowen van de vulva, dat de basaal membraan op sommige plaatsen doorbroken was, zodat er sprake was van een echt infiltrerend plaveiselcelcarcinoom. Bij vier van hen was de invasieve groei onmiskenbaar, bij zes twijfelachtig en werd bij revisie slechts de mogelijkheid van beginnende invasie aanwezig geacht (Abell, 1965). Tegelijkertijd vertoonde het carcinoom ook de kenmerken, die voor de intra-epitheliale vorm van de M. Bowen typisch zijn, zodat door hen de term „Bowenoïd carcinoom” werd gebruikt.

Limburg (1961) beschreef zes van deze patiënten en gaf de naam Bowen-carcinoom. Om deze slechts zeer lokaal voorkomende plekjes met invasieve

groei niet te missen is het bestuderen van representatieve seriecouples onontbeerlijk. (Limburg, 1961; Lever, 1967).

De nederlandse auteurs Carol (1926), Mouwen (1937) en Lampe (1939) blijven, ook als er bij serieonderzoek in een gedeelte van de preparaten reeds invasieve groei is opgetreden, spreken van de ziekte van Bowen.

A. Civatte (1936) en Limburg (1961) hebben naast het bovengenoemde klas-sieke beeld, dat zij het spinocellulaire type noemen, ook een zgn. basocellulair type beschreven. Bij deze laatstgenoemde vorm ontbreekt de dyskeratose praktisch volledig en zijn de „clumping nuclei” slechts sporadisch aanwezig. Limburg (1961) neemt aan, dat het hier verschillende rijpingsgraden van hetzelfde intra-epitheliaal carcinoom betreft. Beide typen kunnen bij dezelfde patiënte op verschillende plaatsen vóórkomen en overgangsvormen tussen beide typen worden door hem aangetroffen.

Gutman (1925) toonde als eerste de overgang van M. Bowen in basaliroom elders op het lichaam aan. Goldberg (1937) beschreef een patiënte bij wie een M. Bowen van het labium minus een jaar later overging in een basaalcellen-carcinoom.

Als de M. Bowen invasieve groei gaat vertonen neemt de mate van atypie aanzienlijk toe en is er weinig of geen neiging tot verhoorning meer (Kuznitsy en Jacoby, 1938). De metastasen tonen een microscopisch beeld, dat gelijkvormig is aan dat van de oorspronkelijke aandoening (Richon, 1925; Nicolas, 1930; Touraine, 1936).

Differentiële diagnose

1. Morbus Paget (anogenitale vorm).

Bij de M. Paget is in tegenstelling tot de M. Bowen niet de gehele epidermis betrokken bij het pathologische proces, doch komen de zgn. Pagetcellen solitair of in groepjes verspreid tussen normale epidermiscellen voor. Bij de M. Paget ontbreken de intercellulaire bruggetjes tussen de Pagetcellen welke men tussen de gevacuoliseerde cellen van de M. Bowen wel aantreft. Naast een morfologisch is ook een histochemisch onderscheid mogelijk met behulp van verschillende slijmkleuringen. De PAS kleuring na α -amylase vertering toont neutrale mucopolysacchariden aan, die juist in het slijm van sommige Pagetcellen aanwezig zijn, doch ontbreken in de Paget gelijkende cellen bij de M. Bowen. Ook de mucicarmijn en de Alcian Blue kleuring voor zure mucopolysacchariden zijn bij de M. Paget positief in tegenstelling tot de M. Bowen. Negatieve bevindingen bij histochemisch onderzoek sluiten de diagnose M. Paget niet uit wanneer deze op morfologische gronden duidelijk is. Bij de

M. Paget ontbreken tekenen van dyskeratose. Bij een derde deel van de patiënten met de anogenitale vorm van de M. Paget blijkt tevens een carcinoom te bestaan, dat uitgaat van de huidadnexa (met name de zweetklieren).

2. Keratosis senilis (in het bijzonder van het Bowenoïde type).

De keratosis senilis van het Bowenoïde type is microscopisch niet te onderscheiden van de M. Bowen volgens Lever (1967). Een onderscheid is alleen op grond van het macroscopische aspect en de localisatie mogelijk. De keratosis senilis heeft doorgaans een diameter, die kleiner is dan één centimeter en wordt bij voorkeur aangetroffen op de aan de zon blootgestelde huid van het gelaat, arm en handrug. Worringer (1961) en Graham (1973) achten wel een microscopisch onderscheid tussen beide mogelijk doordat volgens hen bij de M. Bowen de basale laag intact is en bij de keratosis senilis de basale laag ook is aangedaan doordat zich hier atypische kernen en irregulaire stand van de cellen voordoen. Bij de keratosis senilis zou in tegenstelling tot de M. Bowen de haarwortelschede niet in het proces betrokken zijn (Graham, 1973).

3. De arsenicum keratose.

Naast de anamnese omtrent arsenicumgebruik zijn het ook hier vooral de grootte en localisatie (bij voorkeur handpalm en voetzool), die een onderscheid mogelijk maken. Ook de cellen van het stratum spinosum bij de arsenicumkeratose tonen vaak vacuolisatie, waardoor zij op Pagetcellen gaan lijken. Tevens vindt men andere tekenen van dyskeratose. In het hoofdstuk over de aetiologie zal worden ingegaan op de gemeenschappelijke facetten van de arsenicum keratose en M. Bowen (zie pag. 28).

4. Bestralingseffect (radiodermatitis).

Het onderscheid hiermee kan soms bijzonder moeilijk zijn. Veranderingen van de vaten en elementen van het bindweefsel in de dermis ten gevolge van bestraling, en de anamnese kunnen tot differentiatie bijdragen.

5. Pseudo-epitheliomateuze hyperplasie.

Hierbij treft men minder uitgesproken vormen van atypie en hyperchromasie aan. Individuele celverhoorning ontbreekt. Meestal is deze afwijking geen op zich zelf staande aandoening, doch is het een reactie op onderliggende of bijkomende pathologie als chronische ulcera, granuloma inguinale, mycoblastomen etc.

6. Basaalcelcarcinoom (van het oppervlakkige type).

Deze zijn meestal multipel, en ontstaan uit de basale laag van de epidermis; de rest van de epidermis is verder meestal normaal van bouw.

7. Carcinoma in situ simplex.

Bij het plaveiselcelcarcinoom in situ zijn de cytologische maligniteitskenmerken in de epidermis in het algemeen minder uitgesproken, dan bij de M. Bowen:

de „clumping nuclei” ontbreken. Evenmin treft men de heldere cellen zoals bij M. Paget en de ronde hofcellen (benigne dyskeratose) aan. De individuele celverhoorning is minder uitgebreid dan bij M. Bowen en, indien aanwezig, is er meestal reeds invasieve groei.

De leeftijd en het klinische beloop verschillen van die van M. Bowen. (Deze differentiële diagnostiek wordt verder besproken op pag. 40).

Voorts dient men te differentieren tussen alle papillomateuze en/of verruceuze afwijkingen b.v. condylomata acuminata en molluscum contagiosum, niet-specifieke ontstekingen van de vulva, en verder leukoplakie (histologisch), dysplasie, lichen sclerosus et atrophicus, en hyperkeratose.

In verband met de in de literatuur gevonden spraakverwarring tussen auteurs van verschillende disciplines (pathologische anatomie, dermatologie en gynaecologie) zullen wij nader ingaan op deze vier begrippen: leukoplakie, lichen sclerosus et atrophicus, leukokeratose en dysplasie.

Leukoplakie — dysplasie — carcinoma in situ.

Sinds de invoering van de term leukoplakie aan het eind van de negentiende eeuw is er een verwarringwekkende hoeveelheid literatuur over dit onderwerp verschenen. Hieronder werden in klinisch en histologisch opzicht verschillende aandoeningen verstaan, terwijl dezelfde aandoeningen weer onder verschillende namen werden gerubriceerd. De klinikus en de patholoog-anatoom hebben elkaars bevindingen en meningen onvoldoende bestudeerd en becommentarieerd, waardoor een correlatie tussen histologische en klinische facetten achterwege is gebleven. De term leukoplakie wordt vaak ten onrechte gebruikt: deze term is afgeleid van „leucos”, — wit—, en „placos”, — een plek —. De term werd in de geneeskunde voor het eerst gebruikt om aandoeningen van mond en tong te beschrijven, die macroscopisch een witte plek vertoonden. Oorspronkelijk werd het gebruik ervan beperkt tot een witte plek op slijmvlies en op de overgangsgebieden van huid en slijmvlies.

Berkeley en Bonney (1909) en later Hunt (1954) gaven derhalve de voorkeur aan de term leukoplakische vulvitis, doch ook zij bedoelden hiermee niet meer dan een witte plek, als uiting van een microscopisch zichtbare hyperkeratose. Gynaecologen, die de term leukoplakie gebruikten zoals Bonney (1908) en Taussig (1929), wisten dat zich onder deze hoornlaag een epitheel kon bevinden met een histologisch zeer wisselend aspect variërend van atrofie tot hypertrofie, waarin soms doch lang niet altijd atypische veranderingen in meer of minder uitgesproken mate werden aangetroffen.

Gedurende de laatste 25 jaar blijkt er echter ook een neiging te zijn ontstaan de term leukoplakie te gebruiken voor het histologische beeld van de atypische epitheelhyperplasie of dysplasie, waarvan de histologische kenmerken geleidelijk overgaan in carcinoma insitu (Mc Adams en Kistner, 1958; Suurmond, 1963; Lever, 1967). Hiermede werd een klinische beschrijving van een witte plek

veranderd in een histologische diagnose, waarvan het macroscopisch aspect niet alleen of uitsluitend een witte plek, doch zelfs een rode plek kan zijn!

Toch beschikken de patholoog anatomen over een terminologie met een duidelijker omschrijving voor soortgelijke atypische aandoeningen van huid en slijmvliezen, welke de klinikus beter kan informeren over de kans van maligne ontaarding. Er is dan ook geen reden om hiervoor een uitzondering te maken voor de vulva. Etymologisch en historisch is leukoplakie een klinische en géén histologische diagnose.

Op grond hiervan pleiten gezaghebbende auteurs als Jeffcoate (1961), Taylor (1962) en Woodruff en Baens (1963) er voor de term leukoplakie slechts te reserveren voor de klinische beschrijving van een witte plek van huid of slijmvliezen, waarbij de klinikus zich bewust moet zijn van het feit, dat hieronder zowel benigne als (pre-)maligne aandoeningen schuil kunnen gaan. In plaats van de latere histologische betekenis van atypische epitheelhyperplasie prefereren zij termen als dysplasie (Janovski, 1968; Gardner en Kaufman, 1969) of hyperplastische vulvitis (Woodruff en Baens, 1963).

Het problematisch gebruik van de term leukoplakie in de zin van atypische epitheelhyperplasie of dysplasie was voor Woodruff en Baens (1963) aanleiding te zoeken naar een duidelijker naamgeving waaruit met name zou blijken of, en in welke mate, er sprake is van anaplastische veranderingen en neiging tot maligne ontaarding. Idealiter zou deze terminologie vergelijkbaar moeten zijn met die welke de verschillende graden van atypie of hyperplasie van het cervixepitheel beschrijft.

Deze beschrijvende benadering zou de nadruk moeten leggen op bevindingen als hyperkeratose, parakeratose, acanthose, cytologische maligniteitskenmerken, de mate van dyskeratose van het epitheel en de chronische intra-dermale ontstekingsverschijnselen.

De klinikus wordt beter geïnformeerd door een beschrijvende diagnose basaalcelhyperplasie of carcinoma in situ dan door leukoplakie. Het was voor hen, evenals voor Mc Adams en Kistner (1958), Jeffcoate (1961) en Gardner en Kaufman (1969) moeilijker de neiging tot maligne ontaarding te bepalen bij aandoeningen van de vulva, dan bij aandoeningen van de cervix.

Zij allen wijzen er op, dat een haarscherp onderscheid tussen een sterke dysplasie en een carcinoma in situ van de vulva nog moeilijker kan zijn dan van de cervix. De mate van het verlies van stratificatie is bij de premaligne vulva-aandoeningen moeilijker als histologisch criterium te hanteren, dan bij soortgelijke cervixafwijkingen. Bij de dysplasie blijft de neiging tot uitrijping groter dan bij het carcinoma in situ en kan er nog sprake zijn van een laagsgewijze bouw. Bij het carcinoma in situ zijn de cegrenzen minder duidelijk dan bij de dysplasie.

Woodruff en Baens (1963), Janovski (1968) en Gardner en Kaufman (1969) voeren als criteria voor het onderscheid tussen de dysplasie en het carcinoma

in situ van de vulva aan, dat bij eerstgenoemde:

- niet de gehele basale cellaag is aangedaan
- het epitheel niet over zijn gehele breedte veranderd is
- er geen neiging tot hoornparelvorming in de basale lagen van de epitheellijsten optreedt.

Leukokeratose

Onder leukokeratose verstaan wij in navolging van Wallace en Whimster (1951), Mc Adams en Kistner (1958), en Suurmond (1963) het volgende beeld: het epitheel wordt gekenmerkt door hyperkeratose, al of niet gepaard gaande met parakeratose, acanthose, en als meest opvallend kenmerk een opmerkelijke verlenging en vertakking van de epitheellijsten.

Lichen sclerosus et atrophicus

Dit beeld wordt gekenmerkt door de volgende verschijnselen: hyperkeratose, atrofie van de stekellaag, afvlakking van de epitheellijsten. Als meest karakteristieke kenmerk geldt oedeem en hyalinisatie van collageen in de bovenste lagen van de cutis met daaronder een gering ontstekingsinfiltraat. In deze gehyaliniseerde zone ontbreken elastische en reticulinevezels.

Chromosomenonderzoek en histochemie

Chromosomen onderzoek.

Bij premaligne en maligne aandoeningen blijken de chromosomen een wisselende mate van polyploidie te kunnen vertonen.

Katayama e.a. (1972) onderzochten het chromosomenpatroon van een patiënte met M. Paget en van zes patiënten met een carcinoma in situ simplex van de vulva.

Het chromosomenpatroon van de patiënten met een carcinoma in situ simplex bleek overwegend tetraploid in tegenstelling tot dat van de M. Paget, waarbij overwegend een diploid patroon gevonden werd.

Woodruff e.a. (1969) onderzochten het chromosomenpatroon van een patiënte met M. Bowen van de vulva. Het chromosomenpatroon van dit weefsel was evenals van voornoemde groep patiënten met een carcinoma in situ simplex van de vulva overwegend tetraploid.

Histochemie.

Friedrich e.a. (1964) toonden met fluorescentietechnieken m.b.v. acridine oranje aan dat in gebieden van carcinoma in situ van de vulva, waaronder M. Bowen, de cellen opvallend rijk waren aan cytoplasma R.N.A., hetgeen zou wijzen op een toegenomen eiwitsynthese door die cellen.

Ætiologie en pathogenese

In de literatuur worden drie oorzakelijke factoren van het carcinoma in situ van de vulva genoemd, die mogelijk ook op de M. Bowen van toepassing zouden kunnen zijn.

1. voorafgaande radiotherapie.
2. venerische infectie.
3. toxische stoffen m.n. arsenicum.

Ten aanzien van het vulvacarcinoom worden in de literatuur géén erfelijke factoren genoemd, zoals bij het mammacarcinoom.

1. Voorafgaande radiotherapie.

Het is algemeen bekend dat bestraling met ioniserende stralen niet alleen het menselijk weefsel kan beschadigen, doch ook carcinogeen kan zijn.

Palmer en Spratt (1956) vonden een hoger aantal vagina- en vulvacarcinomen dan statistisch werd verwacht na een bestraling wegens cervixcarcinoom. Abell en Gosling (1961) vonden dat bij vier van de 24 patiënten met M. Bowen van de vulva tevoren een bestraling wegens cervix- (3 patiënten) of vaginacarcinoom (1 patiënte) had plaats gevonden. Morens (1960) meldde, dat vier van de zeven patiënten, die wegens een cervixcarcinoom bestraald waren, nadien een vulvacarcinoom ontwikkelden. Woodruff en Williams (1963) meldden, dat acht van de 21 patiënten een carcinoma in situ of carcinoom van de vulva ontwikkelden, nadat zij tevoren radiotherapie wegens een cervixcarcinoom hadden ondergaan.

Bestralingsreacties in de huid vormen een gevreesde complicatie van bestraling, hoewel het vóórkomen hiervan afneemt door toepassing van supervoltagetechnieken. Bestraling kan een bron zijn van maligne ontaarding. Nadat een radionecrose is opgetreden kunnen de randen van het gezonde huidgebied juist een multifocale bron vormen van maligne ontaarding. Toch blijft het moeilijk te bewijzen dat er een oorzakelijk verband is tussen het optreden van een vulvacarcinoom na bestraling van een cervixcarcinoom. Is hier sprake van „post” of „propter”?

Er zijn drie mogelijkheden:

1. de strooiestraling, die door vulva of vagina wordt ontvangen, is de prikkel tot maligne ontaarding.
 2. de bestraling was louter een aanvullende prikkel, welke nodig was in een gebied, dat reeds gepredisponeerd was tot een multifocaal ontstaan van carcinoom.
 3. de bestraling speelde in het geheel geen rol: het multifocaal optreden van carcinoom in het epitheel van cervix, vagina en vulva vormt de verklaring.
- Morens (1960) en Jeffcoate (1961) achten de bestraling als oorzaak dan ook

met bewezen Abell en Gosling (1961) vonden gelijktijdig met M Bowen van de vulva bij twee patienten ook een cervixcarcinoom, dat niet bestraald was. Niet zozeer de bestraling op zich dan wel het multifocaal optreden van carcinoom in cervix, vagina, vulva, en perineale en peri-anale huid, zoals door meerdere auteurs wordt beschreven (zie pag 44), zou een verklaring vormen voor deze coincidentie. Ook Koss e a (1961), die het optreden van vagina-carcinoma-in-situ na bestraling wegens cervixcarcinoom beschreven, zijn deze mening toegedaan. Deze veronderstelling wordt ondersteund door het onderzoek van Morton en Villasanta (1973). Zij vonden bij 1563 patienten, die bestraald waren wegens een cervixcarcinoom, slechts vijf patienten met een multifocaal plaveiselcelcarcinoom van de tractus genitalis. Dit aantal is lager dan het percentage van ongeveer 1 %, dat Moertel e a (1961) vonden bij 9 van de 823 niet bestraalde patienten met een cervixcarcinoom bleek tevens een carcinoom van vulva of vagina te bestaan.

Weliswaar kan op grond van deze gegevens geen definitief oordeel gegeven worden omtrent de vraag of voorafgaande radiotherapie al of niet aetiologische betekenis heeft.

De strooi-straling, die bij bestraling wegens cervixcarcinoom op de vulva terecht komt is echter dermate gering, dat dit zeer onwaarschijnlijk is.

2. Venerische aandoeningen.

I LUES

Taussig (1929) veronderstelde dat syphilis van pathogenetische betekenis zou kunnen zijn bij het vulvacarcinoom. Het is opmerkelijk, dat vooral in de oudere publicaties hoge percentages venerische aandoeningen worden vermeld bij patienten met vulvacarcinoom.

Auteur	Percentage met lues	Aantal patienten
Lunin (1949)	36 %	18/50
Collins e a (1955)	30 %	25/84
Green e a (1958)	4,2 %	10/238
Geling (1966)	3 %	5/177
Lopez Garcia (1972)	0,8 %	

Jeffcoate (1961) vond in de literatuur geen bewijs voor een correlatie tussen beide aandoeningen. Speciaal Collins e a (1955) benadrukten de noodzaak tot zorgvuldig onderzoek naar venerische ziekten op grond van het feit dat een derde van hun patienten hier aan bleek te lijden (27 van de 93 patienten). Van de 9 patienten met een carcinoma in situ hadden twee syphilis. Goldberg (1937) beschreef als eerste een patiente met M Bowen van de vulva, die ook een luesinfectie had. Knight (1943) en Abell en Gosling (1961) vermeldten elk

een patiënte resp. met lues en lymfogranuloma venereum bij patiënten met M. Bowen van de vulva. Gonin (1946) beschrijft een patiënte met een erythroplasie van Queyrat, die op grond van positieve luesserologie en obstetrische anamnese verdacht werd van lues.

II. HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE 2 of GENITALE HERPES.

Krupp e.a. (1972), die een zeer grote ervaring hebben met de behandeling van vulva-aandoeningen noemen drie verschillende vectoren die zouden kunnen bijdragen tot het ontstaan van carcinoom bij de mens: een virale oorzaak, ioniserende stralen en chemicaliën.

Zij achten naar aanleiding van een epidemiologische analyse voorlopig de virale groep de meest belangrijke. Bij dieren kan het herpes virus leukaemie en lymfosarcoom veroorzaken. Bij de mens blijkt het epidemiologisch patroon van het herpes simplex virus type 2 te wijzen op een venerische overdrachtssituatie. Herpes simplex virus type 2 blijkt bij voorkeur gelocaliseerd in de geslachtsorganen (Yosey e.a. 1972). Een verband tussen cervixdysplasie en cervixcarcinoom enerzijds en het herpes simplex virus type 2 anderzijds wordt in de recente literatuur in toenemende mate waarschijnlijk geacht (Plummer-Masterson, 1971; Amstey, 1973). Het is echter nog niet uitgemaakt of het virus zich juist vaker bevindt in atypische cellen waardoor de samenhang verklaarbaar wordt, of dat er ook een aetiologisch verband tussen de herpesinfectie en het cervixcarcinoom bestaat. Het virus zou mogelijk als co-factor bij het ontstaan van cervixcarcinoom werkzaam kunnen zijn. Franklin en Rutledge (1972) opperen eveneens de mogelijkheid, dat het herpesvirus met als voorkeurslocalisatie het anogenitale epitheel van cervix, vagina, vulva, anale huid en bilplooï, bij de aetiologie van het vulvacarcinoom betrokken zou kunnen zijn. Oriel en Whimster (1971) toonden electronenmicroscopisch papilloma viruspartikels aan in anale condylomata acuminata. Opvallend hierbij is, dat deze auteurs in deze condylomata Bowenoïde veranderingen beschreven.

Friedrich (1972) beschrijft een 15 jarig zwanger meisje met een ulcererende papuleuze eruptie van de vulva, welke histologisch een Bowenoïd carcinoma in situ blijkt te zijn.

De antilichaamtiter tegen herpes simplex virus type 2 was 1 op 40, hetgeen bewijzend is voor een doorgemaakte infectie.

Bij electronen-microscopisch onderzoek konden binnen de kernmembraan kleine groepjes ronde partikels worden aangetoond, die morfologisch op herpes virus leken. Opmerkelijk was de spontane genezing na de partus. Helaas mislukte de viruskweek en werden antilichaamtiteren niet vervolgd om een stijging aan te tonen.

3. Toxische stoffen m.n. arsenicum.

Er zijn drie aanknopingspunten voor de veronderstelling, dat arsenicum een

gemeenschappelijke oorzakelijke factor is van zowel de arsenicumkeratose als M. Bowen:

a. histologische b. histochemische c. klinische

Ad. a. Arsenicumverbindingen op de huid aangebracht kunnen hierin het histologische beeld van de arsenicumkeratose veroorzaken, dat niet te onderscheiden is van de M. Bowen.

Ad. b. Ofschoon Graham en Helwig (1959) aanvankelijk meenden, dat arsenicum geen aetiologische betekenis zou hebben gehad bij de door hen onderzochte patiënten met M. Bowen, wees Montgomery (1967) er op, dat dit wellicht toch niet uitgesloten is.

Juist het lange tijdsbestek tussen oorzaak en gevolg (wel 20 jaar) zou de anamnese met betrekking tot het contact met arsenicum bevattende stoffen onbetrouwbaar maken.

Graham e.a. (1961) vonden dat slechts 5 % van de patiënten met M. Bowen of arsenicumkeratose aangaven, dat zij vroeger arsenicum gebruikt hadden. Zij vonden, dat zowel in de aangedane als in de omgevende normale huid van patiënten met de M. Bowen een abnormaal grote hoeveelheid arsenicum aanwezig is, welke hoeveelheid overeenkomt met die, welke men bij arsenicumkeratose aantreft. De hoeveelheid arsenicum bij M. Bowen en arsenicumkeratose was significant groter dan die welke men bij een aantal andere huidziekten als controle kon aantonen. Deze bevindingen wijzen op de onbetrouwbaarheid van de anamnese aangezien er geen relatie bestond tussen anamnese omtrent arseengebruik en de aangetoonde hoeveelheid arseen bij patiënten met M. Bowen en arseenkeratose. In onze omgeving is een overvloed aan arseen te vinden: water, lucht, grond, voedsel, tabak, geneesmiddelen, verstuivingsmiddelen. Werkers in landbouw en industrie hebben een grotere kans blootgesteld te worden aan arseen. In het verleden werden psoriasis-patiënten langdurig met arsenicum (Liquor Fowleri) behandeld.

Ad. c. Meer dan 50 % van het opgenomen arsenicum wordt in de weefsels opgeslagen en slechts zeer geleidelijk over een langdurige periode uit het lichaam uitgescheiden. Het door het lichaam gedurende lange tijd in kleine hoeveelheden opgenomen arsenicum kan een „Carcinoom-Bereitschaft” veroorzaken. Het is algemeen bekend, dat een langdurig contact met arsenicum bevattende stoffen nog meer dan 20 jaar later tot de ontwikkeling van neoplasma's kan leiden.

Ook bij de M. Bowen vonden Graham en Helwig (1959), dat na gemiddeld 8 jaar bij 28 van de 35 patiënten een of meer carcinomen van de huid of elders in het lichaam ontstonden. Minstens 25 % van alle patiënten met M. Bowen bleek tegelijkertijd elders in het lichaam maligne tumoren te hebben. Na 6 à 7 jaar ontwikkelden zich bij ca. 40 % van de patiënten met M. Bowen

ook elders op de huid premaligne of maligne aandoeningen als keratosis senilis, basaal- en plaveiselcelcarcinoom, melanoom etc. Dit werd door meerdere auteurs bevestigd (Epstein, 1960; Peterka e.a., 1961; Hugo en Conway, 1967).

Op grond van de genoemde histologische, histochemische en klinische overeenkomsten tussen arsenicumkeratose en M. Bowen veronderstelt Graham (1973), dat arsenicum een gemeenschappelijke oorzakelijke factor is van beide aandoeningen.

Ten aanzien van de M. Bowen van de vulva ontkennen hedendaagse auteurs als Abell en Gosling (1961), en Janovski en Barchet (1966) een aetiologische rol van het arsenicum. De door slechts enkele auteurs (Collins e.a., 1955) beschreven patiënten met een combinatie van lues en M. Bowen van de vulva, geven ons geen aanleiding het toepassen van antiluetische therapie in de vorm van neo-salvarsan, dat arsenicum bevat, een aetiologische rol toe te kennen bij het ontstaan van M. Bowen van de vulva. De dosering en duur van de behandeling zijn hiervoor te gering.

Macroscopie

Macroscopisch is de aandoening weinig karakteristiek en zijn de huidveranderingen soms minimaal, ja zelfs afwezig en heeft de vrouw alleen een hardnekkige jeuk.

Het macroscopische aspect is dermate veelvormig, dat Carol (1926) als benaming voorstelde: „carcinosis cutis multiformis” (verrucosa). Bij eerste oogopslag manifesteert de M. Bowen van de vulva zich globaal in twee vormen:

De leukokeratotische vorm en de erythroplasie (J. Civatte, e.a. 1970).

De leukokeratotische vorm is een scherp begrensde plaque, die soms iets verheven is, met een oppervlak, dat vaak met grauwwitte schilfers is bedekt. Daarnaast kan de aandoening zich ook als verruceuze, atrofische, maculeuze en tubereuze efflorescenties voordoen, welke naast en door elkaar kunnen bestaan. Woodruff e.a. (1973) wijzen op het vóórkomen van gepigmenteerde huidgedeelten met name in de randen van de aandoeningen. Er is vaak een geringe induratie van de huid rondom de aandoening. De aandoening komt vaak gelijktijdig op meerdere plaatsen van de vulva voor. Spontane genezing in het centrum, gepaard gaande met littekenvorming kan plaatsvinden. Wanneer men de schilferende crustae verwijdert treft men een glad, vochtig oppervlak aan met parelmoerachtige verhevenheden.

De erythroplasie is een fel rode plek, die zich van het vulvaslijmvlies in kleurintensiteit onderscheidt. Deze is eveneens scherp begrensd, de vorm is meer regelmatig ovaal of afgerond. Het oppervlak is glad fluwelig en glanzend.

Aanvankelijk is deze plek soepel en niet verontrustend voor de patiënte. Op den duur krijgen de afwijkingen een min of meer uitgesproken relief, papillomateus of verruceus. Men vindt dan ook vaak ulceraties, hetgeen nog niet impliceert, dat de aandoening reeds invasief zou zijn (Collins e.a., 1955). Basset e.a.(1972) wezen op de mogelijkheid, dat de M. Bowen van de vulva zich macroscopisch onder het beeld van condylomata acuminata kan manifesteren en benadrukken de noodzaak van histologisch onderzoek van alle condylomata.

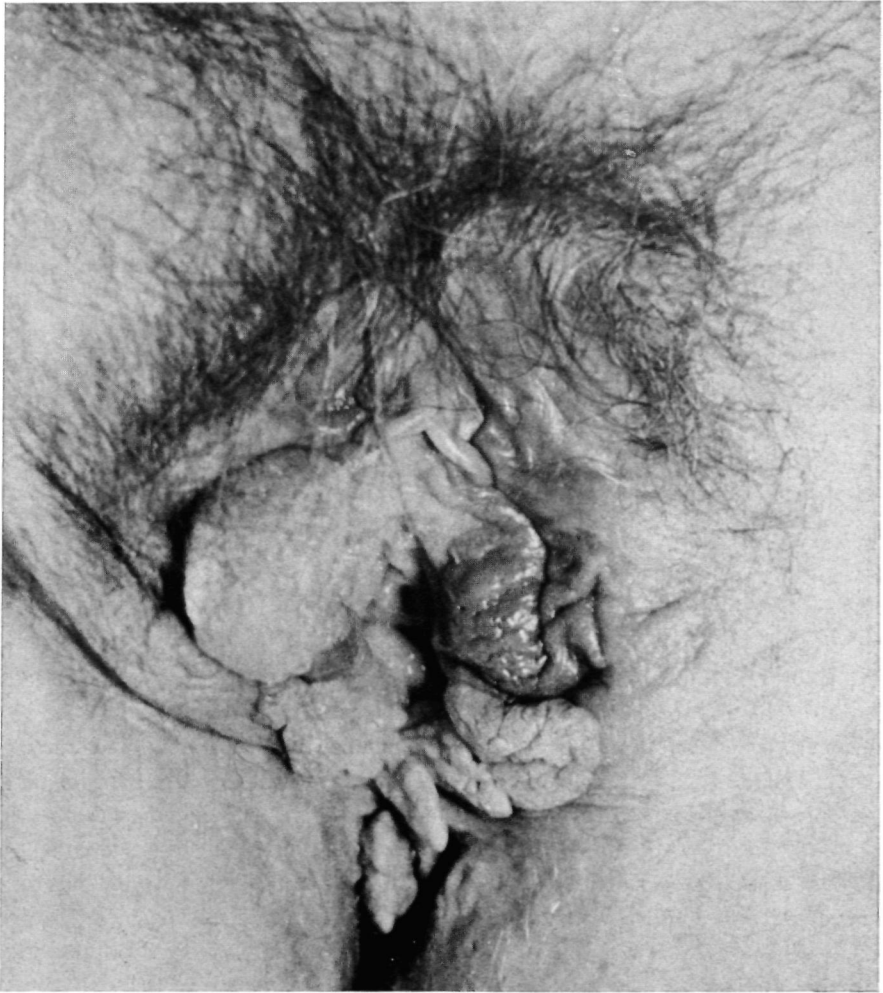


Fig. 8

Macroscopisch aspect:

witte plekken met sterke verhoorning en „verruceus” relief.



Deels ulcererende en atrofische, deels (witte) hyperkeratotische plek t.p.v. de commissura posterior vulvae. Histologisch onderzoek: M. Bowen zonder tekenen van invasieve groei.

In eerste instantie en ook soms op de lange duur maakt de aandoening geen kwaadaardige indruk. Hoe het macroscopische aspect zich ook voordoet, het essentiële van de aandoening is het persisteren en het langzaam maar zeker progressief toenemen ervan, ondanks allerlei (zelf)therapieën.

Woodruff en Hildebrandt (1958) vonden bij de bestudering van 14 carcinomata in situ van de vulva, waaronder ook gevallen van M. Bowen, dat er slechts een geringe correlatie bestaat tussen het macroscopisch aspect en de microscopie. De rode aandoeningen zouden meer parakeratose tonen, terwijl de witte aandoeningen hyperkeratose zouden vertonen. Afgezien hiervan bestond er absoluut geen relatie tussen het macroscopisch aspect van de aandoening en de histologie. Dit wordt met name onderstreept door het feit dat de macroscopisch zichtbare aandoening niet alleen bij M. Bowen, doch ook bij M. Paget en het plaveiselcelcarcinoma in situ slechts de top is van een verraderlijke ijsberg, die zich in de voor het oog normale huid voortzet (Britton, 1966; Jeffcoate, 1966; Abell en Gosling, 1961). Dit bijzondere karakter van alle carcinomata in situ van de vulva kan niet genoeg worden benadrukt omdat het van beslissende invloed moet zijn op de verdieping van de diagnostiek en

het therapeutisch handelen. Het voor M. Bowen typische histologische beeld kan zelfs gevonden worden bij patiënten met een macroscopisch volledig normaal aandoende vulvahuid, die klagen over hardnekkige jeuk.

Een macroscopisch onderscheid tussen M. Bowen en M. Paget en het plaveiselcelcarcinoom in situ is niet mogelijk (Underwood en Hester, 1971). Afgezien van deze aandoeningen zal men nog moeten differentiëren tussen het plaveiselcelcarcinoom, dysplasie, lichen sclerosus et atrophicus, psoriasis, arsenicum dermatitis, röntgendermatitis, chronische vulvitis (diabetes) en lyfngrogranuloma venereum.

Leeftijd

De M. Bowen van de vulva komt zowel op zeer jeugdige leeftijd als op zeer hoge leeftijd voor. Friedrich (1972) beschreef de jongste patiënte, die 15 jaar oud was. Limburg (1961) de oudste, die 75 jaar oud was.

Uit de literatuurgegevens (zie tabel) blijkt dat de gemiddelde leeftijd van de patiënten met een carcinoma in situ van de vulva globaal ongeveer 10 jaar jonger is, dan die van de patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de vulva. Er zij op gewezen, dat in de patiëntenseries van deze Amerikaanse auteurs bij het carcinoma in situ van de vulva géén onderscheid wordt gemaakt tussen M. Bowen en het carcinoma in situ simplex van de vulva. De M. Paget wordt, behoudens bij Collins e.a. (1970), niet in deze groep ondergebracht, doch apart vermeld.

AUTEUR	CARCINOMA IN SITU	PLAVEISELCEL CARCINOOM
Green e.a. (1958)		70 % ouder dan 60 jr
Geling (1966)		66,8 jr
Merrill (1968)	51 jr	61 jr
Shingleton (1970)	46 jr	55 jr
Collins e.a. (1970)	49 jr	57 jr
Franklin e.a. (1972)	48 jr	63 jr
Boutselis (1972)	47,8 jr	58,1 jr
Merrill (1974)	52 jr	62 jr

Worden alléén patiënten met M. Bowen van de vulva beschouwd, dan blijken deze wat gemiddelde leeftijd betreft jonger, of even oud als de patiënten met een carcinoma in situ simplex van de vulva.

AUTEUR	M. BOWEN	PLAVEISELCELCARCINOOM (zonder kenmerken van M. Bowen)
Knight (1943)	48,3 jr	
Abell en Gosling (1961)	43 jr	62 jr
Abell (1965)	41 jr	64 jr

Ook de M. Bowen van de vulva blijkt dus gemiddeld op een jeugdiger leeftijd voor te komen, dan het plaveiselcelcarcinoom van de vulva. Afgezien van de constatering, dat het beloop langzaam is, waardoor het interval tussen M. Bowen en Bowen-carcinoom langer zou zijn, dan tussen het carcinoma in situ simplex en het plaveiselcelcarcinoom van de vulva (Limburg, 1961; Abell en Gosling, 1961) werd in de literatuur niet nagegaan of en zo ja in welke mate er een verschil in leeftijd bestaat tussen patiënten met M. Bowen en Bowen-carcinoom van de vulva. Wij zullen dit in ons eigen onderzoek trachten na te gaan (zie pag. 87 en 98).

Klachten

De meest voorkomende en de eerst geuite klacht is hardnekkige jeuk, welke vaak gepaard gaat met een branderig gevoel aan de genitalia externa, speciaal tijdens de mictie.

Pijnklachten worden zelden geuit. Sommigen klagen over een zwelling of fluor ten gevolge van ulcererende laesies. Bloedverlies is zeldzaam.

Het klachtenpatroon en de duur van de klachten zijn gelijk aan die van het vulvacarcinoom (Collins e.a., 1955; Woodruff en Hildebrandt, 1958; Abell en Gosling, 1961). Vele patiënten waren reeds jarenlang onder behandeling vooraleer de juiste diagnose werd gesteld. Het „patient delay” is voor M. Bowen korter, dan voor het vulvacarcinoom (Boutselis, 1972).

Naar de oorzaken van dit korter „patients delay” bij patiënten met een carcinoma in situ (waaronder M. Bowen) van de vulva kan men slechts gissen. Mogelijk houdt dit verband met de toevallige psychologische instelling van een groep patiënten t.a.v. hun lichamelijke klachten. De patiënten met een carcinoma in situ van de vulva zijn wellicht eerder verontrust, dan patiënten bij wie een vulvacarcinoom gevonden wordt. Zonder deze instelling zou bij hen misschien jaren later een vulvacarcinoom worden gevonden, nadat eerst ernstiger klachten hen dan pas noodgedwongen medische hulp zou hebben doen inroepen. Mogelijk bestaat er een relatie met de leeftijd: misschien toont de jongere leeftijdsgroep juist ten aanzien van gynaecologische aandoeningen

minder schroom medisch advies in te winnen. Ook zouden de klachten op de gemiddeld jeugdiger leeftijd van de patienten met een carcinoma in situ heviger kunnen zijn dan op latere leeftijd, zoals in het algemeen uit de geriatrie wel bekend is.

De klachten kunnen spontaan verdwijnen en recidiveren zodat de patienten vaak weinig verontrust zijn.

Gemiddeld duurden de klachten van de 26 patienten, die Knight (1943) uit de literatuur verzamelde 4½ jaar, terwijl Abell en Gosling (1961) bij 60 % van hun patientengroep een periode van 4 jaar vermelden.

Beloop

De aandoening breidt zich in het algemeen langzaam uit over het oppervlak en vindt zijn oorsprong in meerdere plaatsen van de vulvahuid of slijmvlies welke macroscopisch niet herkenbaar behoeven te zijn. De vulvaire localisatie, met name die van het slijmvlies van de labia minora, zou vergeleken met de localisatie elders op de huid of slijmvliezen als van de glans penis, een sneller beloop hebben en ook eerder neiging vertonen tot invasieve groei en metastasering (Pautrier, 1943, Blau en Hyman, 1955, Abell en Gosling, 1961, J. Civatte, 1970).

Zowel Abell en Gosling (1961) als Limburg (1961) zijn de mening toegedaan dat de fase van het carcinoma in situ simplex, die vooraf gaat aan het vulvacarcinoom korter is dan de fase, die verloopt tussen de intra-epitheliale M. Bowen en de overgang van M. Bowen naar invasieve groei.

Petersen (1956) vond, dat bij 22 % van de 127 onbehandelde patienten met een carcinoma in situ van de cervix na vijf jaar invasief groeiend carcinoom ontstond. In tegenstelling met deze en soortgelijke studies over het carcinoma in situ van de cervix, zijn ons over het carcinoma in situ van de vulva — in het bijzonder over de M. Bowen van de vulva — geen studies bekend waaruit blijkt hoe groot de kans op uiteindelijke invasieve groei is bij een reeks onbehandelde patienten, die gedurende een lange periode vervolgd is. Men moet wel degelijk rekening houden met de mogelijkheid van een spontane regressie van het carcinoma in situ van de vulva, speciaal bij zwangeren (Friedrich 1972, Gardner, 1974, Kaufman, 1974).

Zodra de basaalmembraan doorbroken is verandert de prognose (Lever, 1967) daar in de intra-epitheliale vorm geen metastasering kan plaats vinden. Metastasering treedt vroeg op, zodra de basaalmembraan doorbroken is (Graham en Helwig, 1961). Dit zou te wijten zijn aan het feit, dat de invasieve vorm van M. Bowen een grotere celatypie vertoont, dan de intra-epitheliale vorm (Kuz-

nitzy en Jacoby 1938) Desalniettemin zou een (invasief) vulvacarcinoom op de bodem van M Bowen een betere prognose hebben, dan het planocellulaire vulvacarcinoom zonder meer. Mc Adams en Kistner (1958) vonden eveneens een betere prognose van het vulvacarcinoom indien hierbij ook intra-epitheliale vormen van carcinoom werden aangetroffen. Het type carcinoma in situ werd niet gespecificeerd.

Diagnostiek

Hoewel Boutselis (1972) een geringer „doctors-delay” aantoonde bij het carcinoma in situ van de vulva, vergeleken met het carcinoom van de vulva, is het een opmerkelijk literatuurgegeven, dat het ziektebeeld meestal pas laat wordt herkend.

De volgende factoren spelen hierbij wellicht een rol (Abell en Gosling 1961)

- 1 De tendens het vulvacarcinoom te beschouwen als een aandoening, die pas op latere leeftijd (na het 60e levensjaar) voorkomt
- 2 Het miskennen van soms zeer weinig indrukwekkende aandoeningen, waar onder M Bowen schuil kan gaan, b.v. als een „vulvitis”
- 3 De verwarring met „leukoplakie”, hyperkeratose, chronische ontsteking of lichen ruber
- 4 Het slechts zeer langzame doch progressieve beloop wordt vaak als teken van goedaardigheid beschouwd
- 5 De neiging om een biopsie achterwege te laten als de aandoening niet een duidelijk kwaadaardig uiterlijk vertoont

Collins e.a. (1955) wijzen er op om, alvorens een biopsie te verrichten, speciaal bij ulcererende aandoeningen een oriënterend onderzoek te verrichten naar venerische aandoeningen, welke zij bij een derde deel van hun patiënten aantreffen.

Dit onderzoek bestaat uit

- 1 Een Wasserman V D R L, Kolmer, Reiter en zo nodig Nelsontest
- 2 Een donkerveld onderzoek naar treponema pallidum
- 3 De reactie van Frei voor de diagnostiek van het lymfogranuloma venereum, een virusaandoening, die overwegend in Amerika en het Middellandse Zeegebied voorkomt
- 4 Een afstrijkje voor onderzoek naar de lichaampjes van Donovan. Deze gramnegatieve bacillen veroorzaken het granuloma inguinale dat voornamelijk bij de negerbevolking voorkomt
- 5 Een afstrijkje voor onderzoek naar de bacil van Ducrey (ulcus molle of chancroid)

Behoudens het onderzoek naar syphilis lijkt het verantwoord deze testen in Nederland slechts op indicatie (verblijf in tropen) te verrichten.

Histologisch onderzoek geeft de sleutel tot de diagnose

Een biopsie is bij chronische vulva-aandoeningen te allen tijde geïndiceerd. Een biopsie dient volgens Barclay en Collins (1963) genomen te worden uit verdikte epitheelgebieden, ulceraties, krabeffecten, kortom uit ieder abnormaal gebied, dat zichtbaar is.

De plaatsbepaling van de biopsie wordt bemoeilijkt wanneer men te maken heeft met gegeneraliseerde reeds lang bestaande veranderingen van de vulva-huid. Men moet dan op goed geluk multiële biopsien verrichten.

Bij de plaatsbepaling van de biopsie staan ons vier methoden ten dienste:

1. de toluidine blauw proef van Richart (1963) en Collins e.a. (1966).
2. de colposcopie.
3. het toepassen van radioactief fosfor (p^{32}).
4. cytologisch onderzoek.

1. De toluidine blauw proef van Collins en Richart.

In 1963 beschreef Richart een kleuringsmethode als variant op de Schillertest om de plaats van proefbiopsien bij een dysplasie of carcinoma in situ van de cervix te kunnen bepalen

Hij appliceerde een 1 procentige waterige oplossing van toluidine blauw kleurstof. Deze kleurstof heeft met name een affiniteit voor de celkernen. De intensiteit van de kleur, die het weefsel aannemt, vormt een maatstaf voor het aantal kernen per oppervlakte-eenheid. Nadat de overmaat aan kleurstof is verwijderd, zal het blauw gekleurde gebied neoplastisch epitheel bevatten maar ook fout positieve gebieden doordat zich hier cilindrisch epitheel, slijm of een ontstekingsinfiltraat met een erosie bevindt. De werkelijke omlijning van het neoplastische epitheel wordt duidelijker door het aanbrengen van een 1 procentige azijnzuuroplossing. Het normale plaveiselepitheel verliest dan praktisch geheel zijn blauwe kleur. Na verwijdering van het surplus aan kleurstof kunnen de fout positieve gebieden hun kleur nog wel behouden, doch deze kunnen van het werkelijk neoplastische epitheel worden onderscheiden door het verschil in kleurintensiteit. Het cilinderepitheel en het ontstoken weefsel kleuren zich gewoonlijk diep blauw-zwart, terwijl het neoplastisch epitheel meer naar koningsblauw zwemt.

Collins e.a. (1966) pasten deze methode met succes toe ten einde de plaats van een vulvabiopsie te bepalen en zo vooral klinisch nauwelijks zichtbare aandoeningen op te sporen, hetgeen zij gezien het multifocale karakter van deze vulva-atypieën van groot belang achtten.

Met een wattenstokje kleurden zij de gehele vulva-huid met een 1 procentige toluidine oplossing. Nadat dit een paar minuten was gedroogd spoelden zij het gebied met een 1 procentige azijnzuuroplossing af. Gebieden met een diepe koningsblauwe kleur worden als positief beschouwd. Van de 242 onderzochte patiënten waarvan er 155 klachten hadden en 87 klachtenvrij waren, toonden 36 een positieve blauwkleuring. Hiervan hadden 19 een carcinoom, waarvan

10 intra-epitheliaal, 13 van de 17 fout positieve patiënten hadden een ontsteking of excoriaties. Er waren geen fout negatieve uitslagen. Gardner (1974) wijst er echter op dat hyperkeratotische aandoeningen met eronder gelegen atypie geen toluidine blauw absorberen.

Broen en Ostergard (1971) combineerden deze methode met colposcopisch onderzoek. Zij onderzochten 1071 vrouwen boven de 35 jaar zonder klachten. 39 Van hen hadden een blauwe verkleuring van de vulvahuid met deze test. Zes vrouwen met een positieve blauwkleuring waren jonger dan 45 jaar, terwijl de overige 33 vrouwen 45 jaar of ouder waren. In de jongere leeftijdsgroep vond men geen atypie van het epitheel in een colpomicroscopisch gerichte biopsie. Bij de anderen zagen zij vier maal een carcinoma in situ of ernstige dysplasie, en twee maal geringere graden van atypie.

2. Colposcopie.

De colposcopie achtten Broen en Ostergard (1971) op zich onvoldoende als screeningsmethode voor vulvopathologie, doch in combinatie met deze kleuringstest konden zij differentieren tussen goedaardige epitheeldefecten als excoriaties, scheurtjes van de huid, haarfollikels en pathologische veranderingen.

Polachowski (1964) beschreef een patiënte met een erythroplasie van Queyrat bij wie hij de diagnose met behulp van colposcopie en cytologie, aangevuld met het klinische beeld kon stellen.

Decker (1974) vond colposcopie erg bruikbaar bij de diagnose, begrenzing en follow-up na behandeling met locale cytostatica als 5-Fluoro-uracil. De veranderingen van het vaatpatroon, contouren en kleur zijn bij de premaligne aandoeningen van de vulva minder duidelijk dan bij die van de cervix (Kolstad e.a., 1972).

3. Radioactief Phosphor (P^{32}).

Het anionengehalte van het intracellulaire compartiment bestaat voor meer dan de helft uit fosfaationen, die een vooraanstaande rol vervullen in het intracellulaire metabolisme. In de fase van cel- en kerndeling is de fosforbehoefte van de cellen hoger dan daarbuiten, derhalve eisen de carcinoomcellen, die zich in talrijke mate delen, meer fosfor dan de normale weefselcellen. Ook het radioactief fosfor P^{32} gedraagt zich in dezen als zijn stabiele isotoop P^{31} en hoopt zich in snel delende cellen op. Afgezien hiervan is de opname van P^{32} in tumorweefsel ook nog groter, omdat de meeste tumorweefsels rijker zijn voorzien van capillairen.

Clark e.a. (1960) maakten gebruik van deze eigenschap en toonden m.b.v. de Geiger teller bij precancereuze en maligne vulva-afwijkingen een hogere opname van P^{32} aan dan daarbuiten. Bij de carcinomata in situ was deze opname 1,9 tot 3 maal zo intensief, bij de carcinomen 2,4 tot 6,9 maal intensiever dan normaal.

Janovski (1962) kon met deze methode bij een patiënte met M. Paget van de

vulva aantonen, dat macroscopisch normaal uitzijende huidgebieden van de vulva ook een grotere hoeveelheid P^{32} opnemen, en in een biopsie van deze „normale” huidgebieden de karakteristieke histologische kenmerken van M. Paget aantonen. Hij concludeerde hieruit, dat deze methode niet alleen geschikt is voor de localisatie van de biopsie, doch ook om praeoperatief vast te stellen welk (ook normaal aandoend) huidgebied verwijderd dient te worden Janovski (1968) vond evenals Clark e a (1960) bij het carcinoma in situ simplex, bij de M Bowen en bij de M Paget een 2 tot 3,5 voudige opname van P^{32} vergeleken met normale vulvahuid.

In verband met de te hoge stralenbelasting en de te geringe gevoeligheid van deze methode moet deze ons inziens obsoleet beschouwd worden

4. Exfoliatieve Cytologie.

De cytologische diagnostiek van vulva-aandoeningen is moeilijk en geeft wisselende resultaten Dit heeft twee oorzaken de techniek is omslachtig en verschilt van die van het cytologisch onderzoek van de vagina en de portio Terwijl de vochtigheid van vagina en portio de onderzoeker in staat stelt de cellen goed uit te smeren alvorens ze te fixeren, levert het droge oppervlak van de vulva vaak afstrijkjes op, waarvan de beoordeling door uitdrogingsverschijnselen moeilijk is. Voorts zijn de vulva-aandoeningen wat betreft de oppervlakkige lagen van de epidermis histologisch vaak gelijkvormig, hetgeen cytologische interpretatie bemoeilijkt. achter een „leukoplakie” (= „witte plek” t g v hyperkeratose) kunnen velerlei benigne, doch ook maligne aandoeningen schuil gaan De cellen die men afstrikt van de oppervlakkige lagen behoeven geenszins representatief te zijn voor de onderliggende aandoening, aangezien meerdere cellagen verhoorde cellen veelvuldig voorkomen.

Techniek van afnemen

De moeilijkheden van het afnemen van een strikje zouden zoveel mogelijk kunnen worden ondervangen, wanneer men de volgende richtlijnen in acht neemt (de Brux, 1970)

- De glaasjes moeten zorgvuldig ontvet zijn Als de vulva aandoening een droog oppervlak heeft, schilferend of hyperkeratotisch is moet men een druppeltje aqua destillata aanbrengen
- De strijkjes moeten op verschillende plaatsen worden afgenomen, want de uitgebreide vulva-aandoeningen tonen plaatselijk veelal een zeer wisselend beeld
- Een bevochtigd houten spateltje verdient de voorkeur boven een wattenstokje, omdat hiermee het oppervlak, speciaal van de hyperkeratotische aandoeningen kan worden verwijderd
- De vermenging van het huidepitheel met het water moet langzaam plaatsvinden om de cellen goed over het oppervlak te verdelen
- Nog voordat ook maar enige uitdroging is begonnen moet men het preparaat fixeren in alcohol 96 %
- Kleuringsmethode volgens Papanicolaou

De cytologische bevindingen van representatieve uitstrijkjes zijn bij M Bowen, erythroplasie van Queyrat en M Paget practisch identiek en doen het meest

denken aan het beeld van een ernstige dysplasie van het verhoornende type, waarin tevens bizar gevormde cellen voorkomen, die kunnen passen bij het beeld van de karakteristieke cellen van de M. Bowen. Temidden van oppervlakkige en intermediaire cellen komen sporadisch op basale cellen gelijkende cellen voor met een oranje cytoplasma met grote kernen, die vaak veelvoudig gelobt en hyperchromatisch zijn, met een duidelijke nucleolus en een dunne kernmembraan.

Jeffcoate (1961) vond de cytologie te onbetrouwbaar om van nut te kunnen zijn bij de plaatsbepaling van een vulva-biopsie. Meestal vond hij slechts hoornschilfers of verhoornde cellen. De meer basaal gelegen cellen kwamen niet in zijn preparaten voor.

Barclay en Collins (1963) en Woodruff en Baens (1963) achten de methode onvoldoende betrouwbaar. Polachowski (1964) kon bij een patiënte met erythroplasie van Queyrat van de vulva middels cytologisch en colposcopisch onderzoek de diagnose stellen, welke histologisch werd bevestigd.

Interpretatie van de proefbiopsie.

Bij de interpretatie van de door middel van een proefbiopsie van de vulva gestelde diagnose carcinoma in situ is het van wezenlijke betekenis dat men rekening houdt met de volgende mogelijkheden en moeilijkheden, die vooral voor het therapeutisch beleid van belang zijn (Collins e a., 1955)

- a er kan sprake zijn van een vroege fase van een aandoening, die zich nog geheel in de intra-epitheliale fase bevindt
- b de biopsie kan afkomstig zijn uit een gebied van de vulva, dat grenst aan een gebied, waarin invasieve groei reeds aanwezig is, of de gehele vulva huid vertoont plaatselijk intra-epitheliaal carcinoom met de mogelijkheid, dat ver van de biopsieplaats reeds invasieve groei plaatsvindt
- c wanneer er sprake is van een excisie biopsie kan invasieve groei mogelijk worden vastgesteld, wanneer men seriecoupes van het hele weefselstuk zou hebben onderzocht

Definiëring van het begrip M. Bowen als speciaal type van een carcinoma in situ van de vulva

Abell en Gosling (1961) onderscheiden 3 vormen van het carcinoma in situ van de vulva

- 1 het intra-epitheliaal carcinoma simplex of carcinoma in situ simplex (Collins e a., 1970), of plaveiselcelcarcinoom in situ (Gardner en Kaufman, 1969) of intra-epidermaal carcinoom (carcinoom in situ) (Janovski, 1970)

2. M. Bowen

3. M. Paget

Speciaal in de angelsaksische literatuur wordt bij de beschrijving van patiënten met een intra-epitheliaal vulvacarcinoom vaak géén onderscheid meer gemaakt tussen het plaveiselcelcarcinoma in situ en de M. Bowen van de vulva. Deze groep wordt óf benoemd als „carcinoma in situ” (Woodruff en Hildebrandt, 1958; Merrill e.a., 1961; Britton, 1966; Shingleton e.a., 1970; Kelly, 1972) óf als „Bowen's disease (= intraepithelial carcinoma)” (Burdick en Warner, 1964; Dehner, 1973) óf als „carcinoma in situ, inclusive Bowen's disease” (Franklin en Rutledge, 1972). Genoemde auteurs maken daarentegen wel een onderscheid t.o.v. de anogenitale vorm van de M. Paget. Jeffcoate (1944) wilde aanvankelijk zelfs de M. Paget gelijk stellen aan de M. Bowen van de vulva. Eén van zijn patiënten (patiënte 2) is een duidelijke M. Paget, maar wordt als M. Bowen beschreven. Vóór hem was Fraser (1928) reeds deze mening toegedaan. Gelukkig herzielt Jeffcoate in 1966 deze mening: hij maakt dan een duidelijk onderscheid tussen de M. Paget van de vulva en het carcinoma in situ van de vulva, onder welk laatste begrip hij mede de M. Bowen verstaat. J. Civatte e.a. (1970) achten het onderscheid tussen M. Bowen en plaveiselcelcarcinoma in situ puur theoretisch, doch zij geven hiervoor geen argumenten. Geling (1966) en Aartsen (1970) maken een duidelijk onderscheid tussen het plaveiselcelcarcinoma in situ en de M. Bowen van de vulva. Dit zelfde onderscheid wordt door meerdere auteurs zowel om histologische als klinische redenen wenselijk geacht.

De begripsverwarring, die men in de literatuur op dit punt aantreft is groot. Ofschoon Gardiner en Stout (1953) een duidelijk onderscheid willen maken tussen M. Bowen en het plaveiselcelcarcinoma in situ van de vulva, vermelden zij meerkernige reuscellen en individuele celverhoorning, welke juist typerend zijn voor M. Bowen, als niet karakteristieke nevenbevindingen bij 2 patiënten met een door hen als plaveiselcelcarcinoma in situ van de vulva beschouwde aandoening.

Woodruff en Hildebrandt (1958) trachten tot een oplossing van de bestaande begripsverwarring te komen. Enerzijds erkennen zij het specifieke karakter van de M. Bowen, anderzijds stellen zij, juist vanwege het ook door hen gesignaleerde misbruik van de term M. Bowen, voor alle intraepitheliale carcinomen, inclusief de M. Bowen, als „carcinoma in situ” te benoemen en bij iedere patiënte afzonderlijk het macroscopisch aspect en de histologie te beschrijven. Zij kwamen tot deze suggestie mede door hun ervaring, dat dezelfde coupes door vier verschillende patholoog-anatomen en dermatologen verschillend werden geïnterpreteerd. Terwijl de een bij een groep van 14 patiënten in geen enkel geval de diagnose M. Bowen stelde, werd deze diagnose door een andere patholoog anatoom bij 7 van de 14 patiënten gesteld. Op grond van de beschrijving van enkele patiënten (patiënte 3 en 6) zijn er toch zeker ook onder

deze 14 patiënten enige, die voldoen aan de originele criteria van de M. Bowen. Dat zij zelf hun voorstel niet opvolgen blijkt uit de beschrijving van Woodruff e.a. (1969) van een patiënte met een carcinoma in situ van de vulva, anus en cervix, dat zij als Bowenoid bestempelen. In 1973 houdt Woodruff nogmaals een pleidooi om het gehele onderscheid tussen plaveiselcelcarcinoma in situ en M. Bowen van de vulva te laten varen op grond van het feit, dat beide histologische typen van het carcinoma in situ in één en hetzelfde vulvectomiepreparaat zouden voorkomen, wanneer men maar voldoende seriecoupes bestudeert.

Dit is evenwel niets nieuws: P. Unna en Delbanco (1928) beschreven reeds, dat het klassieke Bowen kenmerkt nl. de „clumping nuclei” slechts bij 2 van de 6 excisies werd gevonden. Ook Montgomery (1967) stelt, dat het histologische beeld kan variëren: in één coupe behoeven niet gelijktijdig alle kenmerken te worden aangetroffen. Dit wordt bevestigd door Abell (1965) bij een serie van 38 patiënten. Overigens vonden Woodruff e.a. (1973) bij de meeste van hun 44 patiënten met een carcinoma in situ van de vulva wel Bowenoid kenmerken. Ook in zijn illustratie (beperkt deel van de hele coupe) is een verschil te zien. De figuren 4, 5, 6 en 7 gelijken op M. Bowen, fig. 8 op een plaveiselcelcarcinoma in situ. Een andere reden, waarom het onderscheid tussen M. Bowen en het plaveiselcelcarcinoma in situ van de vulva door genoemde auteurs niet relevant geacht wordt, vormt het advies, dat Collins e.a. (1955-1970) geven ten aanzien van de therapie van alle vormen van carcinoma in situ van de vulva (zie ook: Rutledge en Sinclair, 1968; Underwood en Hester, 1971; Boutselis, 1972). Zij adviseren bij al deze vrouwen primair tot een radicale vulvectomie. Volgens hen volgt hieruit, dat een histologisch onderscheid alleen academische doch geen enkele praktische betekenis heeft.

Ullery (1963) is daarentegen van mening, dat een samenvoegen van de verschillende vormen van carcinoma in situ van de vulva niet gerechtvaardigd wordt door het feit, dat de therapie dezelfde zou zijn. Afgezien van Woodruff e.a. (1973) zijn vele auteurs het erover eens, dat een histologisch onderscheid tussen de M. Bowen en het plaveiselcelcarcinoma in situ van de vulva wel mogelijk is. Een belangrijke en gezaghebbende groep auteurs wenst naast het histologisch onderscheid echter ook nog een duidelijk onderscheid te maken op grond van klinische verschillen tussen beide aandoeningen.

Abell en Gosling (1961) vonden zowel een duidelijk histologisch als klinisch onderscheid (zie ook Abell, 1965).

Gosling en Abell (1961) troffen het plaveiselcelcarcinoma in situ aan bij 18 % van de 133 patiënten met een invasief groeiend plaveiselcelcarcinoom van de vulva. De cytologische maligniteitskenmerken in deze groep waren minder uitgesproken als bij de ziekte van Bowen en de bizarre kernvormen ontbraken. Ook in klinisch opzicht zijn er volgens hen duidelijke verschillen; de M. Bowen komt doorgaans op jeugdiger leeftijd voor dan het plaveiselcelcarcinoma in situ (resp. 41 en 66 jaar, Abell, 1965).

Het intra-epitheliaal plaveiselcelcarcinoom zou zich in een gebied van „leuko plakie” ontwikkelen en de intra epitheliale fase hierin zou korter duren dan die bij de M Bowen, die wel 10 tot 20 jaar in situ kan blijven alvorens infiltratieve groei te gaan vertonen

Naast een histologisch onderscheid, baseerde Limburg (1961) een onderscheid tevens op klinische gronden volgens hem zou de M Bowen een wezenlijk andere aandoening zijn als het „gewone” planocellulaire vulvacarcinoom dat zonder langdurige voorstadia zou verlopen. De M Bowen zou een bifasisch beloop hebben eerst een intra-epitheliale fase en pas later invasieve groei vertonen. Het planocellulair carcinoom van de vulva zou meer een „Drama in eenem Akt” zijn, d.w.z. monofasisch verlopen.

Janovski (1966, 1968, 1970) maakt eveneens een duidelijk onderscheid op grond van een klinisch verschil in beloop, dat bij de M Bowen langzamer zou zijn dan bij het plaveiselcelcarcinoma in situ.

Gardner en Kaufman (1969) meenden dat bij zorgvuldige evaluatie en correlatie tussen microscopie en kliniek subtiele verschillen tussen beide zouden blijken. Het biologisch kenmerkende gedrag van de M Bowen vormt ook voor hen een reden tot het handhaven van de verschillende definiering plaveiselcelcarcinoma in situ en M Bowen als onderscheiden vormen van intra-epitheliaal carcinoom van de vulva.

Als conclusie menen wij dan ook te mogen stellen, dat een onderscheid tussen de M Bowen en het plaveiselcelcarcinoma in situ zinvol lijkt op grond van de volgende facetten:

- a de cytologische maligniteitskenmerken zijn bij het plaveiselcelcarcinoma in situ minder uitgesproken en de „clumping nuclei” ontbreken
- b de M Bowen zou op iets jeugdiger leeftijd voorkomen
- c de M Bowen zou langer intra-epitheliaal blijven terwijl het plaveiselcelcarcinoma in situ sneller zou overgaan in invasieve groei
- d dit laatste heeft weer consequenties voor de termijn waarbinnen men de therapie dient in te stellen

Relatie tussen de M. Bowen van de vulva en het voórkomen van andere maligniteiten in de tractus genitalis of daarbuiten

In 1879 beschreef Billroth een patiënte met een dubbelcarcinoom. Als voorwaarde voor de diagnose „dubbelcarcinoom” nam hij aan, dat beide maligne tumoren van elkaar onderscheiden moeten kunnen worden door

- a een verschil in histologische kenmerken

b een verschil in epitheliale herkomst of weefsel van oorsprong

c het vormen van metastasen door elk der tumoren

Moertel, Dockerty en Baggenstoss (1961) bestudeerden 37 580 patienten met maligne tumoren Wanneer zij de tweede eis van Billroth handhaafden, kwamen zij op 2,8 % dubbeltumoren, zonder deze eis van verschillend weefsel van oorsprong vonden zij 5,1 % Voor ware dubbeltumoren is de tweede eis van Billroth onontbeerlijk (Watson, 1953)

In een studie gewijd aan dubbeltumoren uit hetzelfde weefsel van oorsprong verklaren Moertel e a (1961) het fenomeen van het multifocaal ontstaan van carcinoom in een bepaald weefsel Mede op grond van deze studie wordt de verdeling van dubbelcarcinomen in „hetzelfde weefsel” en „verschillend weefsel” verdedigd en wordt dubbelcarcinoom in „hetzelfde weefsel” niet meer beschouwd als een werkelijk dubbelcarcinoom

Watson (1953) en Moertel e a (1961) komen beiden tot de conclusie, dat het voorkomen van ware dubbeltumoren niet verschilt van het voorkomen van kanker in een populatie

Zij concluderen, dat iemand met een maligniteit geen vergrote kans heeft elders een andere maligniteit te ontwikkelen

Tumoren buiten de tractus genitalis.

Graham en Helwig (1959-1961) vonden dat na gemiddeld 8 jaar bij 28 van de 35 patienten met M Bowen van de huid een of meer carcinomen van de huid of elders ontstonden Deze tumoren bevonden zich speciaal in de tractus respiratorius, gastrointestinalis, huid, borst en endocriene organen Epstein (1960) en Peterka e a (1961) vonden, dat bij een derde van de patienten met M Bowen van de huid, speciaal op niet aan het zonlicht blootgestelde huidgedeelten, binnen 6 a 10 jaar tumoren elders ontstonden

Hugo en Conway (1967) vonden dat bij patienten met de ziekte van Bowen van de huid negen maal vaker andere tumoren werden aangetroffen, dan bij een controle groep van dezelfde leeftijd zonder M Bowen

Dat arsenicumgebruik wellicht een aetiologische betekenis heeft ten aanzien van deze coïncidentie met andere neoplasmata, werd door Graham (1973) op grond van histologische, chemische en klinische overeenkomsten tussen M Bowen en arsenicumkeratosen verondersteld (zie ook pag 28)

Tumoren van de tractus genitalis.

Het multicentrisch ontstaan van carcinoom in een orgaansysteem van de mens werd door meerdere auteurs beschreven

Moertel e a (1961) wezen er op, dat er een grotere kans bestaat dat zich carcinoom op multiële plaatsen in een orgaansysteem zal ontwikkelen, waarin reeds een carcinoom gevonden (en behandeld) is Zowel dierexperimenteel als bij de mens is aangetoond dat de carcinogene prikkels niet slechts een cel of

een kleine groep cellen beïnvloeden, doch een meer uitgebreid weefselgebied van het desbetreffende orgaan(-systeem) Het gehele betreffende epitheelgebied wordt, — zij het niet precies gelijkmatig —, beïnvloed Het carcinoom nu zal ontstaan op de plaats, waar een maximale prikkel heeft ingewerkt, doch de omgeving, die ook aan deze prikkel is blootgesteld, kan op een later tijdstip een maligne ontaarding vertonen Deze opvatting blijkt van toepassing op de slijmvliezen van de mond, tractus respiratorius, maag, colon, op de huid, de mamma, de testis en het centraal zenuwstelsel

Voor de vulva, vagina en cervix afzonderlijk werd een multifocale carcinogenese aannemelijk gemaakt Abell en Gosling (1961) vonden bij 9 van de 24 patiënten (37 %) met een M Bowen van de vulva ook andere tumoren van maligne aard 6 hiervan bevonden zich in de tractus genitalis (25 %)

He'd (1943), Newman en Cromer (1959), Marcus (1963), Woodruff en Williams (1963), Mc Pherson e a (1963), Staffeld (1965) en Stern en Kaplan (1969) wijzen allen op het gelijktijdig of na elkaar voorkomen van multiple localisaties van het carcinoma in situ van de cervix, vagina, vulva en perineale en intergluteale huid

Stern en Kaplan (1969) voeren als verklaring hiervoor een gemeenschappelijke embryonale oorsprong aan

Woodruff en Williams (1963) ontkennen deze gemeenschappelijke embryonale oorsprong Newman en Cromer (1959) voerden voor dit epitheelgebied de term „sexual skin” in

Jones (1968) vond bij een patiënte met een carcinoma in situ van de portio en de vulva een verschillend chromosomenpatroon in de cellen van beide aandoeningen Dit in tegenstelling tot een gelijkvormig patroon bij een metastase van een cervixcarcinoom in de vulva Dit gegeven pleit volgens hem voor een multicentrische oorsprong van beide tumorhaarden afzonderlijk van elkaar

Deze opvattingen werpen een nieuw licht op verschillende gynaecologische problemen Het optreden van een carcinoma in situ van de vulva na radiotherapie wegens een cervixcarcinoom heeft waarschijnlijk geen relatie met de ioniserende straling doch met het multicentrisch ontstaan van carcinoom in de tractus genitalis (zie pag 26) Vele van de zogenaamde „treatment failures” van het carcinoma in situ van de portio hebben zeer waarschijnlijk berust op het multicentrisch ontstaan van carcinoom in de epitheelgebieden van perineum, vulva, vagina en cervix Het zogenaamde recidief in de vagina na chirurgische therapie wegens een carcinoma in situ van de cervix wordt hierdoor verklaard, evenals het persisteren of recidiveren van een suspecte cytologie na adequate chirurgische therapie voor een carcinoma in situ van de portio

De bevindingen van bovengenoemde auteurs wijzen er op, dat patiënten met een carcinoma in situ van de vulva, vagina of portio gepredisposeerd zijn tot de ontwikkeling van een carcinoma (in situ) op de andere twee plaatsen Voor de follow-up van deze groep patiënten heeft dit belangrijke preventieve conse-

quenties. De gynaecoloog dient bedacht te zijn op deze multifocale carcinogenese bij alle patiënten met een vulva-, vagina-, of cervixcarcinoom.

Naast de cytologie is het veelvuldig gebruik van de Schillertest voor de vagina en de toluidine blauw test voor de vulva bij controle van patienten, die behandeld zijn voor een cervixcarcinoom (al of niet in situ) van groot belang voor een vroege diagnose van maligne ontaarding in vagina- of vulva-epitheel. In principe dient de patiënte haar verdere leven gecontroleerd te worden, daar er geen tijdslimiet aan het ontstaan hiervan is verbonden.

Niet alleen het vulvacarcinoom (al of niet in situ), doch ook het vaginacarcinoom blijkt vaak samen te gaan met een cervixcarcinoom (Perez e.a., 1973).

RELATIE TUSSEN VULVACARCINOOM EN CERVIX- / VAGINACARCINOOM :

AUTEUR	JAAR	Percentage met cervixcarcinoom		
		Carc in situ vulva + vagina	M Bowen vulvae	Vulvacarcinoom
Woodruff e.a.	1973	8/44 = 18 %		
Franklin e.a.	1972	15/39 = 40 %		18/196 = 9 %
Boutselis	1972	4/24 = 17 %		7/100 = 7 %
Collins e.a.	1970	8/41 = 20 %		
Shingleton e.a.	1970			12/ 78 = 15 %
Woodruff e.a.	1969		1/ 1	
Rutledge e.a.	1968	17/56 = 28 %		
Merrill	1968	8/12 = 66 %		12/ 35 = 35 %
Geling	1966			4/177 = ca. 2 %
Abell	1965		10/38 = 27 %	
Staffeldt	1965		1/ 1	
Glowinsky e.a.	1963		1/ 2	
Mc Pherson e.a.	1963		2/ 2	
Degos e.a.	1963		1/ 1	
Moertel e.a.	1961			9/137 = ca. 7 %
Limburg	1961		3/ 6	
Iklé	1959		1/ 1	
Green e.a.	1958			3/238 = 1,5 %
Hillemans	1958		2/ 2	
Matras	1957		1/ 1	
Eichner	1956		1/ 1	
Huber	1950			2/ 79
Navratil	1946		1/ 1	
Jeffcoate e.a.	1944		1/ 1	
Fabre	1932		1/ 1	

Perez e a (1973) vonden bij 8 % (14 van de 114) van de patienten met een vaginacarcinoom een cervixcarcinoom in de anamnese

Uit bovenstaande tabel blijkt, dat bijna een derde deel van de patienten met een carcinoma in situ van de vulva ook een cervixcarcinoom (al of niet in situ) had, dat ofwel voor, of gelijktijdig met, of na de diagnose van de vulva-aandoening werd ontdekt

Eenzelfde percentage vonden wij in de literatuur voor de M Bowen van de vulva Bij het invasief groeiend vulvacarcinoom is dit percentage in het algemeen lager

Wij vonden in de literatuur echter geen aanwijzingen, dat er een soortgelijke relatie zou bestaan tussen het carcinoma in situ van de vulva en het endometrium of ovariumcarcinoom

Graham (1973) komt op grond van waarnemingen bij een zeer grote groep vrouwen van alle leeftijden met niet tot de regio anogenitalis beperkte M Bowen tot de opmerkelijke bevinding, dat de maligne tumoren zich bij deze vrouwen bij voorkeur in de bekkenorganen zouden bevinden

Anogenitale lokalisatie

Het blijkt dat epitheliale neoplasmata, ook van zeldzame aard als M Bowen, M Paget, basaloom en melanoom gelijktijdig zowel vulvaair als peri-anaal ge-localiseerd kunnen voorkomen

Grodsky (1965) beschrijft naast het plaveiselcelcarcinoom nog vijf andere meer zeldzame neoplastische aandoeningen, waaronder de M Bowen, welke in de regio (peri) analis kunnen voorkomen De door hem beschreven tumoren zijn ook beschreven van de vulva M Bowen, M Paget, basaloom en melanoom

Newman en Cromer (1959), Moertel e a (1961) en Cabrera (1965) wijzen er op, dat een carcinoom in de regio analis vaker samengaat met een carcinoom van het distale deel van de tractus genitalis (met name van het plaveiselepitheel van de portio vaginalis uteri, vagina en vulva)

Cabrera e a (1965) veronderstellen een gemeenschappelijke oorzaak en wijzen op de mogelijkheid van een gemeenschappelijke embryonale aanleg van dit epitheel (zie ook Stern en Kaplan, 1969)

Stern en Kaplan (1969) beschrijven zeven patienten met een carcinoom van de anus en het distale deel van de tractus genitalis Vijf maal betrof het een plaveiselcelcarcinoom van anus en cervix, een maal een combinatie van cervix-, perineaal en peri-anaal plaveiselcelcarcinoom, en eenmaal een plaveiselcelcarcinoom van vagina en anus In de literatuur zijn acht patienten beschreven met M Bowen van de vulva, welke zich ook (peri-)anaal manifesteerde (Bloch,

1927; Rusch, 1927; Arzt, 1936; Ferreira Marques, 1938; Weissenbach e.a., 1938; Lutz, 1941; Degos e.a., 1963).

Ten overvloede zij er op gewezen, dat in tegenstelling tot M. Bowen, de anogenitale M. Paget vaker gepaard gaat met een adenocarcinoom van het rectum (Helwig en Graham, 1963).

Relatie met zwangerschap

Abell (1965) vond in zijn serie van 38 patiënten met de ziekte van Bowen van de vulva geen coincidentie met zwangerschap. Toch bleken meerdere patiënten reeds in voorafgaande zwangerschappen symptomen te hebben gehad, welke op reeds toen bestaande vulva-aandoeningen zouden kunnen wijzen. Leckie (1955) beschreef een 32 jarige multipara bij wie de aandoening ruim twee maanden post partum werd ontdekt. Janovski e.a. (1966) beschreven de aandoening bij een 20 jarige primipara, bij wie direct post partum op condylomata acuminata gelijkende wratjes werden geëxcideerd, welke histologisch M. Bowen bleken te zijn.

Friedrich (1972) beschreef een Bowenoid carcinoma in situ bij een 15 jarige primipara, die reeds in het begin van haar zwangerschap jeukende papels van de vulva vertoonde. De afwijkingen werden toegeschreven aan een herpes simplex infectie (type 2) en verdwenen spontaan na de partus. Op grond van de veronderstelling, dat een zwangerschap de neiging tot atypie t.g.v. een herpes-infectie versterkt, en op grond van dit goedaardige beloop pleit hij voor een conservatief beleid speciaal bij jonge vrouwen (in de zwangerschap) en bij aandoeningen, die met een herpes-infectie gepaard gaan. Op grond van gelijksoortige ervaringen geeft Kaufman (1974) dit zelfde advies.

Er werd één patiënte beschreven (Abell, 1965), die na een vulvectomy wegens M. Bowen van de vulva een normale zwangerschap zonder recidief doormaakte. Als therapie voor een carcinoma in situ van de vulva adviserende Collins en Barclay (1963) ook bij zwangeren een vulvectomy. Naar hun ervaring is een vaginale baring verantwoord. De keizersnede reserveerden zij voor die gevallen, waarin uitgebreide littekenvorming rond de vulva was ontstaan.

Therapie

In de literatuur worden vier mogelijkheden genoemd voor de therapie van het carcinoma in situ van de vulva (inclusief de M. Bowen).

1. Radiotherapie
2. Chirurgische therapie
3. Cytostatische therapie
4. Coagulatie therapie

Bij de beoordeling van de therapeutische resultaten dient men bedacht te zijn op het voorkomen van spontane remissies, die van tijdelijke of blijvende aard kunnen zijn. Een levenslange controle van de patienten is voor de beoordeling van het therapeutisch resultaat derhalve onontbeerlijk, doch wordt in de gevonden literatuur slechts bij uitzondering vermeld.

1. Radiotherapie.

Exacte gegevens over de aard en de dosering van deze therapie ontbreken vaak in de literatuur. Er is een opvallend groot aantal recidieven of zelfs gevallen met uitbreiding van de aandoening beschreven ondanks toegepaste radiotherapie (Nicolas e a , 1930, Rothman, 1933, Goldberg, 1937, Lutz, 1941, Jeffcoate e a 1944, Randow, 1965).

Van de zeven patienten, die Knight (1943) noemt, kregen vier een recidief na bestraling. Bij de erythroplasie van Queyrat waren de resultaten deels bedroevend (Gonin, 1946), deels goed (Pautrier e a , 1944, Towpik, 1951. Nicolas, 1930).

Vrijwel alle recente auteurs, die ervaring hebben met de behandeling van het carcinoma in situ van de vulva, speciaal ook de M. Bowen, raden de radiologische behandeling af (Woodruff en Novak, 1962, Barclay en Collins, 1963, Janovski, 1966).

Volgens Civatte e a (1970) wordt de radiotherapie in het algemeen afgeraden op grond van de huidige, zij het nog controversiële mening, dat de M. Bowen hiervoor resistent zou zijn.

Volgens Graham (1973) zou er in 75 % van de gevallen van M. Bowen na bestraling een recidief optreden. Hij schrijft dit toe aan het feit, dat de ook in de diepere haarwortelscheden gelegen M. Bowen door stralen onvoldoende beïnvloed wordt. De mogelijkheid tot effectieve radiotherapie van maligne vulva aandoeningen wordt, zelfs met de moderne radiologische methoden, beperkt door de biologische eigenschappen van de vulva (Geling, 1966, Almendral, 1971).

Om uiteindelijk genezing te kunnen verkrijgen, moet de bestralingstolerantie van het gezonde weefsel groter zijn, dan die van het tumorweefsel. De normale vulvahuid heeft echter veelal juist een grote stralengevoeligheid, waardoor de genezigstendens na bestraling gering is.

Het carcinoma (in situ) van de vulva ontstaat vaak in een gebied, dat reeds door degeneratieve veranderingen in huid en subcutis wordt gekenmerkt, die de bestralingstolerantie verminderen. b.v. lichen sclerosus et atrophicus van de huid en degeneratieve veranderingen van de ondergelegen bloedvaten.

Premaligne aandoeningen van de vulva als dysplasie worden in het algemeen door bestraling niet gunstig beïnvloed. De mogelijkheid van nieuwe carcinoom-ontwikkeling op deze basis blijft aanwezig.

Of de electronenversneller in dezen betere resultaten zal bewerkstelligen dan de conventionele radiotherapie valt nog niet te beoordelen op grond van het geringe aantal patiënten, dat hiermee behandeld is en de nog slechts kort durende follow-up van deze patiënten.

Een overduidelijk nadeel van de radiotherapie vormt het feit, dat men geen histologisch onderzoek door middel van serie-coupees kan verrichten ten einde (beginnende) invasieve groei te kunnen ontkennen of bevestigen, in welk laatste geval een regionale lymfadenectomie overwogen zou moeten worden.

2. Chirurgische therapie.

Bij de chirurgische therapie onderscheiden wij vier vormen al naar gelang de omvang hiervan:

- a. de locale excisie.
- b. de eenvoudige vulvectomie.
- c. de radicale vulvectomie.
- d. de radicale vulvectomie met regionale (inguinale, femorale, iliacale) lymfadenectomie.

Het onderscheid tussen de eenvoudige en de radicale vulvectomie wordt gevormd door het verschil in diepte. Bij de radicale vulvectomie wordt in tegenstelling tot de eenvoudige vulvectomie de gehele vulva tot op het diafragma urogenitale vrijgeprepareerd (Collins e.a., 1955).

Er blijkt verwarring te bestaan over het begrip „radicale vulvectomie”. Dit begrip wordt in het spraakgebruik soms foutief gebezigd voor die vormen van chirurgische therapie van het vulvacarcinoom, waarbij naast een diepe vulvectomie tevens een regionale lymfadenectomie wordt verricht, (zonder dat deze lymfadenectomie apart wordt vermeld).

Bij een radicale vulvectomie behoeft echter niet obliagaat ook een regionale lymfadenectomie te geschieden (Hughes, 1972).

In alle door ons bestudeerde publicaties over het vulvacarcinoom (zie o.m. Geling, 1966; Aartsen, 1970; Krupp, Collins e.a., 1970; Franklin en Rutledge, 1971; Shingleton e.a., 1970; Boutselis, 1972) wordt de lymfadenectomie dan ook apart vermeld.

Ook wij sluiten ons hierbij aan en verstaan onder het begrip radicale vulvectomie een „diepe” vulvectomie zonder primaire lymfadenectomie.

Indien tevens een lymfadenectomie wordt verricht, worde deze apart als volgt vermeld: radicale vulvectomie met regionale (eventueel gespecificeerd in inguinale, femorale en iliacale) lymfadenectomie.

Talrijk zijn de auteurs, die recidieven vermelden na locale excisie van de aandoening (Gutman, 1925; Szathmary, 1928; Rothman, 1933; Mastboom,

1957) Desondanks bepleiten Tovell e a (1961) en Janovski (1966) nog een locale excisie Later (1968) maakt Janovski een onderscheid t a v de therapie naar de leeftijd bij jonge vrouwen voor de menopauze adviseert hij een locale excisie als primaire therapie welke tot ruim een centimeter rondom de aandoening in de normale huid dient de geschieden, bij vrouwen na de menopauze een totale vulvectomie

Er zijn verschillende bedenkingen aan te voeren tegen de locale excisie als primaire therapie van de M Bowen en de andere vormen van het carcinoma in situ van de vulva (Collins e a , 1970)

1 Het is nauwelijks doenlijk exact de plaats te bepalen van de excisie, omdat de voor het blote oog lokaal beperkt lijkende aandoening slechts de top behoeft te zijn van een ijsberg, die zich slechts microscopisch zichtbaar uit blijkt te strekken in de omliggende macroscopisch normaal aandoende huid (Merrill, 1968) De vele recidieven, die na een locale excisie dan ook worden beschreven, zijn zeer waarschijnlijk slechts schijnbare recidieven Met andere woorden, wanneer men primair een vulvectomie zou hebben verricht, zou men ook elders zeer waarschijnlijk reeds haarden met superficieel carcinoom hebben gevonden Juist met het oog op het multifocale karakter van de aandoening heeft een vulvectomie het voordeel, dat men — hoewel soms onnodig — het gehele potentieel maligne huidgebied verwijdt (Woodruff en Hildebrandt 1958)

2 Juist het veelvuldig samengaan van het carcinoma in situ met reeds (micro) invasieve haarden (10 % Collins e a , 1970, bij het carcinoma in situ simplex, 17 % bij de M Bowen vulvae volgens Abell en Gosling, 1961), vormt een reden primair tot een totale vulvectomie over te gaan, ook al is in de bipten slechts een carcinoma in situ gevonden Slechts op deze wijze kan men de gehele vulva middels seriecoupes zorgvuldig histologisch onderzoeken ten einde deze (micro-) invasieve haarden uit te sluiten Wordt invasieve groei aangetroffen, dan is een aanvullende lymfadenectomie geïndiceerd Heeft men in geval van invasieve groei reeds een radicale vulvectomie verricht, dan is de juiste therapie hiermede reeds begonnen Het is ontegenzeggelijk juist, dat ondanks zorgvuldig histologisch onderzoek van veelvuldige seriecoupes de mogelijkheid bestaat dat toch een geval van invasieve groei over het hoofd wordt gezien en wordt behandeld zonder aanvullende lymfadenectomie De gevallen van niet ontdekte invasieve groei zullen echter bij bovengenoemde methode minder zijn, dan wanneer men op een (excisie)biopsie vertrouwt

Abell en Gosling (1961) vonden een „recidief”, waaronder gevallen met invasieve groei, bij liefst 33 % van de patienten met M Bowen van de vulva, die behandeld waren met een locale excisie Op grond hiervan opteerden ook zij voor de methode van Collins e a (1955), die na een vulvectomie slechts bij 7 % van de patienten een recidief waarnamen (Collins e a , 1970) Ook over de uitgebreidheid van de te verrichten vulvectomie bestaat in de literatuur geen communis opinio

Boutselis (1970) is een voorstander van de eenvoudige vulvectomie, omdat hij bij 20 op deze wijze behandelde patienten geen invasieve groei kon aantonen. Ook Taussig (1940), Gardiner en Stout (1953), Woodruff en Hildebrandt (1958) en Nogalez-Ortiz (1972) zijn voorstander van deze oppervlakkige vulvectomie. Op grond van het aanmerkelijk percentage dat met invasieve groei gepaard bleek te gaan zijn Abell en Gosling (1961), Kaufman en Gardner (1965), Collins e a (1970) en Contamin en Reymond (1970) voorstander van een radicale vulvectomie.

Ten overvloede zij er op gewezen, dat deze door Collins e a (1970) gepropageerde vorm van chirurgische therapie van het carcinoma in situ simplex en de M. Bowen van de vulva ook voor de anogenitale M. Paget wordt aanbevolen. Aangezien een derde van de gevallen van anogenitale M. Paget samengaat met invasief groeiend adenocarcinoom van de zweetklieren van de vulva adviseert men ook hierbij primair tot een radicale vulvectomie en na bestudering van seriecoupes bij bewezen invasieve groei tot een aanvullende regionale lymfadenectomie (Woodruff, 1955, Helwig e a, 1963, Adamson e a, 1964, Boehm e a, 1971, Fenn e a, 1971, Fetherston e a, 1972).

Speciaal bij jonge vrouwen is de vulvectomie mutilerend en het resultaat ook in functioneel opzicht vaak onbevredigend. Het is dan ook alleszins begrijpelijk, dat Janovski (1966) een compromis voorstelt t a v de therapie door voor deze leeftijdsgroep te willen volstaan met een locale excisie. Barclay e a (1967) voeren daarentegen als rechtvaardiging voor hun advies tot radicale vulvectomie aan, dat vele van deze vrouwen ten gevolge van de aandoening in sexueel opzicht reeds ernstig gehandicapt zouden zijn en een bevredigend geslachtsverkeer na de ingreep toch alleszins mogelijk zou zijn.

Rutledge en Sinclair (1968) hebben voor een geselecteerde groep vrouwen met een carcinoma in situ van de vulva een andere methode toegepast ten einde in cosmetisch en functioneel opzicht de nadelen van de radicale vulvectomie te ondervangen.

Voorop stellen ook zij, dat de vulvectomie de meest geeigende therapie is voor patienten met een carcinoma in situ van de vulva, mede gezien de veelal oudere leeftijd, het multifocale karakter en het veelvuldig samengaan met andere vulva-aandoeningen waaronder het (micro-) invasief carcinoom. Helaas zijn wij niet in staat te voorspellen welke patienten dit multifocale karakter en/of invasieve groei gaan vertonen. Toch selecteerden zij een groep van tien jonge vrouwen bij wie zij vreesden, dat een vulvectomie te mutilerend zou zijn en een bevredigend geslachtsverkeer in de weg zou staan. Bij deze groep beperkten zij de vulvectomie tot de huid gelegen tussen de labia majora, waarbij de huid van de labia minora, van een deel van de clitoris en mons veneris en het vestibulum werden verwijderd. Zo nodig breidden zij deze beperkte en oppervlakkige vulvectomie uit tot de perineale huid. De diepte van de excisie reikte niet verder dan het scheidingsvlak dat wordt gevormd door de tunica dartos,

een slappe fibroelastische weefsellaag in de subcutis. Na zorgvuldige hemostase werd een „split-thickness skin graft” afkomstig van de binnenzijde van het bovenbeen aangebracht.

Zij pasten deze beperkte vulvectomie toe als de patienten voldeden aan de volgende criteria:

1 Wanneer er gezien de jeugdige leeftijd (tussen de 22 en 47 jaar) een speciale reden was om het resultaat cosmetisch en functioneel zo optimaal mogelijk te doen zijn. Zij gingen uit van de gedachte, dat het verlies van het vetweefsel van de labia majora en mons veneris en de secretie van de huidklieren van de vulva en sexueel prikkelbare huidgebieden een belemmering zou vormen voor een bevredigend geslachtsverkeer.

2 De aandoening moest beperkt gebleven zijn tot het intra-epitheliale stadium. Tevoren verrichtten zij multiple biopsien van de gebieden met duidelijke afwijkingen. Indien er in verband met de diepte van de aandoening en ulceratie ook maar de geringste twijfel bestond over het al of niet representatief zijn van de biopsie, werden de patienten behandeld met een uitgebreide vulvectomie, welke de gehele mons veneris en labia majora omvatte.

3 De aandoening moest scherp zijn af te grenzen ten opzichte van de normale huid en gelegen zijn binnen het door de labia majora begrensde gebied.

Ofschoon de follow-up van deze kleine reeks patienten nog maar kort was, bleek bij een patiente een carcinoma in situ in de intergluteale plooï te zijn ontstaan, hetgeen evenwel ook met de uitgebreide vulvectomie niet zou zijn voorkomen. Deze methode faalt, wanneer er onverwachts in het geëxciëerde gebied toch invasieve groei wordt gevonden, hetgeen zou nopen tot radicale vulvectomie en lymfadenectomie.

Gelukkig vonden zij dit bij geen van hun patienten.

Ook Underwood en Hester (1971) hebben deze methode bij jonge patienten toegepast. Ook hier is de follow-up echter te kort om een uitspraak over de juistheid van de methode te kunnen doen.

Plastisch chirurgische technieken.

Wanneer grote huiddefecten ontstaan wegens een noodzakelijke excisie van een uitgebreid vulva huidgebied met een carcinoma (in situ) is primaire wondsluiting veelal onmogelijk, zonder de kans op een *sanatio per primam* geweld aan te doen.

Er zijn dan twee plastisch chirurgische technieken om het defect te sluiten: het gebruik van een „split thickness skin graft” van elders en het toepassen van zwaailappen van de omgevende huid.

De eerste methode werd o m met succes bij 13, 34 en 36 patienten door resp. Mc Gregor (1962), Robinson (1962) en de la Plaza (1972) toegepast.

De laatste methode wordt door Aburel e a (1965), Julian e a (1971) en Krenar

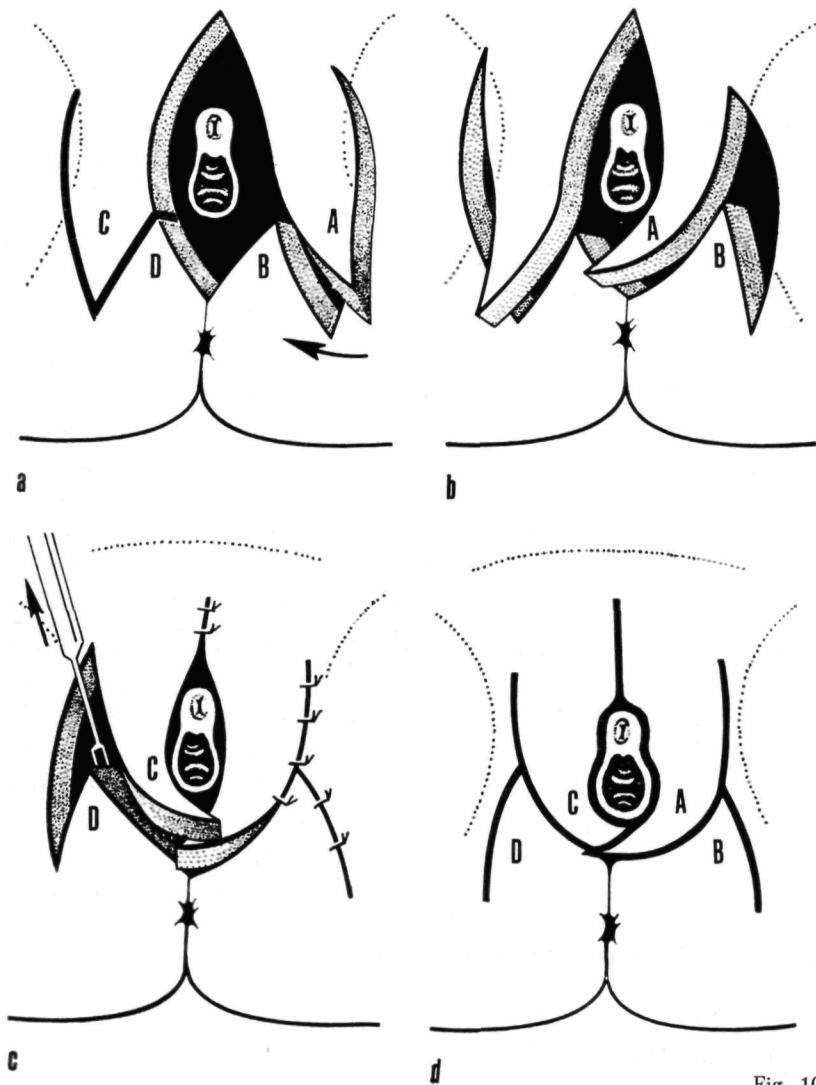


Fig. 10

Schema van de primaire reconstructie van de vulva na een radicale vulvectomye d.m.v. zwaailapplastieken.

- Ter weerszijden van het defect worden twee (A en C) wigvormige huidlappen (+ subcutis) geprepareerd.
- Huidlap A wordt mediaalwaarts gebracht en met huidgebied B van plaats verwisseld.
- Hetzelfde gebeurt aan de andere kant.
- Uiteindelijke wondranden.

(1972) aanbevolen omdat zo de verlittekening van de donorplaats wordt voorkómen en een vroegere mobilisatie mogelijk zou zijn.

Williams (1969) had goede resultaten met een zgn. buis-lap plastiek. Wij hadden uitstekende ervaringen met de zwaailapmethode bij twee patiënten met een uitgebreide M. Paget van de vulva (Verhoeven, 1974). Het zal duidelijk zijn, dat deze sluiting eerst dan mag worden toegepast indien de sneevlakken-zonodig na reëxcisie(s)-definitief vrij zijn van carcinoma (in situ). Tussen de periode van de primaire vulvectomie en de definitieve sluiting kan men het wondgebied open laten en bv. met furacine bedekken.

3. Cytostatische therapie.

Terwijl de regionale (arteriële perfusie) en systematische chemo-therapie van het plaveiselcelcarcinoom van de vulva zonder succes bleek (Malkasian e.a., 1968) zijn er sinds 1962, vooral in de Verenigde Staten goede ervaringen opgedaan met de uitwendige toepassing van 5-fluoro-uracil (5-FU) bij de behandeling van precancereuze afwijkingen als keratosis senilis en M. Bowen. In 1954 werd waargenomen, dat uracil selectief door de cellen van een experimentele tumor wordt opgenomen. In 1957 werd het 5-FU, een antagonist van uracil gesynthetiseerd, dat in plaats van uracil wordt opgenomen, wanneer het aan de tumorcellen wordt aangeboden (competitief antagonisme). De stofwisseling van de tumorcellen wordt hierdoor verstoord en de cel gaat te gronde. In principe blijkt het 5-FU alle zich snel delende cellen (beenmerg, maag-darmkanaal) te kunnen beschadigen, waardoor inwendige toediening beperkt dient te blijven. Bij uitwendige applicatie op de huid wordt in de inwendige organen geen toxische concentratie bereikt. Middels radioactief 5-FU werd aangetoond dat het middel, voorzover het door de huid geresobeerd wordt, grotendeels in de urine wordt uitgescheiden; de resorptie bleek te gering om schadelijk te kunnen zijn voor de inwendige organen, hetgeen wordt gesteund door de opgedane klinische ervaringen (zie Dermatologica (Basel) 1970, Suppl. 1, 140). Het 5-FU dringt slechts in de oppervlakkige huidlagen binnen in een concentratie, die voldoende is om het daar aanwezige tumorweefsel te vernietigen. De gezonde huid wordt niet aangetast. Bij 87 % van de 72 patiënten met M. Bowen, die tot dusverre met dit middel werden behandeld bleek in eerste instantie genezing te hebben plaats gevonden (Fulton e.a., 1968; Klein e.a., 1970; Ebner, 1970; Achten e.a., 1970; Midana, 1970; Binazzi, 1970; Scarpa, 1970; Almeida e.a., 1970).

Lock (1968) nam na de behandeling met 5-FU een histologisch bevestigde regressie waar van een perineaal en intergluteaal gelocaliseerd carcinoma in situ bij een jonge vrouw, die tevoren reeds was behandeld met een exconisatie van de portio en een vulvectomie wegens een carcinoma in situ. Dean e.a. (1974) hadden bemoedigende resultaten bij vier patiënten en toonden aan, dat het epitheel na genezing een normaal microscopisch beeld herkreeg.

Slankard (1974) nam echter na behandeling een ernstiger atypie waar, zodat alsnog een vulvectomie werd verricht

Klein e a (1970) appliceerden 5-FU bij vrouwen, die wegens leukoplakie van de vulva een vulvectomie zouden ondergaan. Deze patienten hadden wel veel hinder van de locale toepassing, doch zelfs na 3 jaar bleek er geen recidief te zijn ontstaan. Civatte e a (1970) achten chemotherapie met middelen als podophylline en 5-FU minder geïndiceerd vanwege de pijnlijkheid welke gepaard gaat met de applicatie ervan. Swart-Bruinsma en Herrmann (1973) behandelde met succes twee patienten met een erythroplasie van Queyrat van de glans penis. Als voordelen van deze therapie noemen zij op de eerste plaats het feit, dat ook klinisch niet waarneembare afwijkingen worden meebehandeld, zodat het behandelde gebied een redelijk lange tijd vrij blijft van afwijkingen, op de tweede plaats het feit, dat deze behandeling kan worden toegepast in gevallen, waarin andere behandelingsmethoden door de localisatie of andere omstandigheden (leeftijd, algemene conditie) niet kunnen worden toegepast, en op de derde plaats het feit, dat grote huidgebieden gelijktijdig kunnen worden behandeld.

Bazala (1961) gaf zijn patienten met M. Bowen van de vulva na de primair chirurgische therapie een nabehandeling met een lokaal cytostaticum (Colcemid) en zou mede daardoor geen recidieven hebben waargenomen.

Tot op heden is de follow-up van deze patienten nog kort in het licht van het langzaam progressieve beloop van de M. Bowen.

Een in het oog springend nadeel vormt het feit, dat men invasieve groei niet heeft kunnen uitsluiten, wanneer men een excisie achterwege laat. Bovendien vermeldt Graham (1973) in meer dan de helft van de gevallen na staken van de behandeling een recidief van de aandoening. Hij schrijft dit toe aan het feit, dat de aandoening in de dieper gelegen haarwortelscheden onvoldoende door het lokaal toegepaste 5-FU bereikt en beïnvloed wordt. Hoogstens in geval van weigering van de patiente tot operatie, inoperabiliteit op grond van de leeftijd, de uitgebreidheid van de aandoening en recidieven na een vulvectomie zou deze locale cytostatische therapie overweging kunnen verdienen.

4. Coagulatie therapie.

Volgens Civatte e a (1970) zou (electro)coagulatie met behulp van het diathermische mes slechts in aanmerking komen voor beperkte en oppervlakkige aandoeningen, waarvan men een spontane genezing binnen drie a vier weken zou mogen verwachten. Bij grotere en dieper penetrerende aandoeningen zouden volgens hen andere vormen van therapie in aanmerking komen.

Na cryocoagulatie wegens carcinoma in situ van de cervix blijkt een van de vijf patienten nog resten van het carcinoma in situ te vertonen bij microscopisch onderzoek (Creasman e a, 1973).

Beide coagulatie-methoden beroven de onderzoeker van de zo noodzakelijk ge-

achte mogelijkheid het betreffende weefselgebied histologisch te onderzoeken. Eventueel aanwezige haarden met (micro) invasieve groei kunnen niet worden opgespoord.

Omdat deze noodzakelijke verdieping van de diagnostiek achterwege moet blijven achten wij de coagulatie-therapie ook voor kleinere aandoeningen obsoleet.

III. Eigen onderzoek

Materiaal en methode

In 1970 werd een enquête gehouden ten einde een indruk te krijgen omtrent het vóórkomen van de ziekte van Bowen van de vulva in Nederland. Hiertoe werden 28 laboratoria voor pathologische anatomie aangeschreven met het verzoek de coupes te mogen bestuderen van patiënten met de volgende afwijkingen van de vulva:

- M. Bowen.
- Bowen-carcinoom.
- Erythroplasie van Queyrat.
- (Plaveisel-)carcinoma in situ.
- M. Paget.
- Beginnend (micro-)invasief plaveiselcelcarcinoom.
- Beginnend (micro-)invasief basaalcelcarcinoom.

Er werden 38 vrouwenklinieken en dermatologische klinieken aangeschreven met het verzoek inzage te mogen krijgen in de klinische gegevens van patiënten met een vulvair gelocaliseerde M. Bowen of erythroplasie van Queyrat.

De respons van de pathologisch anatomische instituten was 100 %. Afgezien van één ziekenhuis werd van alle klinieken antwoord ontvangen. Van zes patiënten werd aanvullende informatie over de follow-up, welke ontbrak in de ziekenhuis-status, via de huisarts verkregen. Dit onderstreept de centrale positie van de huisarts in dezen.

Instituten voor pathologische anatomie.

- Amsterdam: Pathologisch Anatomisch Laboratorium, Wilhelmina Gasthuis.
- Amsterdam: Pathologisch Anatomisch Laboratorium, Binnen Gasthuis.
- Amsterdam: Pathologisch Anatomisch Laboratorium, Vrije Universiteit.
- Amsterdam: Pathologisch Anatomisch Laboratorium, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis.
- Amsterdam: Pathologisch Anatomisch Laboratorium, Antoni van Leeuwenhoek huis.
- Delft: Lab. voor Pathologische Anatomie, Stichting Samenwerking Delftse Ziekenhuizen.
- Deventer: Pathologisch Anatomisch en Bacteriologisch Laboratorium.
- Dordrecht: Path. Anat. Lab. Dordrecht en Omstreken.
- Eindhoven: Stichting Pathologisch Anatomisch Lab. - Eindhoven.
- Enschede: Pathologisch Streeklaboratorium.

- 's Gravenhage: Path. Anat. Lab. Rode Kruis Ziekenhuis.
- 's Gravenhage: Path. Anat. Lab. Ziekenhuis van den H. Joannes de Deo.
- 's Gravenhage: Path. Anat. Lab. Gemeente Ziekenhuis Zuidwal/Leyenburg.
- Groningen: Path. Anat. Lab. Academisch Ziekenhuis.
- Haarlem: Path. Anat. Lab. G.G.D.
- Heerlen: Path. Anat. Lab. de Wever Ziekenhuis.
- 's Hertogenbosch: Path. Anat. Lab. Groot Ziekengasthuis.
- Leeuwarden: Path. Anat. Lab. Volksgezondheid.
- Leiden: Path. Anat. Lab. Academisch Ziekenhuis.
- Maastricht: Path. Anat. Lab. St. Annadal Ziekenhuis.
- Middelburg: Streeklaboratorium „Zeeland”.
- Nijmegen: Pathologisch Anat. Lab. St. Canisius Ziekenhuis.
- Nijmegen: Pathologisch Anat. Lab. St. Radboud Ziekenhuis.
- Rotterdam: Path. Anat. Lab. Medische Faculteit.
- Rotterdam: Path. Anat. Lab. Bergweg Ziekenhuis.
- Sittard: Path. Anat. Lab. R.K.Z. de Goddelijke Voorzienigheid.
- Tilburg: Path. Anat. Lab. St. Elisabeth Ziekenhuis.
- Utrecht: Path. Anat. Lab. Academisch Ziekenhuis.

Vrouwenklinieken.

- Amsterdam: Antoni van Leeuwenhoekhuis.
- Amsterdam: Wilhelmina Gasthuis.
- Amsterdam: Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit.
- Amsterdam: Andreas Ziekenhuis.
- Arnhem: St. Elisabeth Gasthuis.
- Arnhem: Diaconessenhuis.
- Arnhem: Gemeente Ziekenhuis.
- Deventer: St. Geertruidenziekenhuis.
- Doetinchem: Wilhelmina Ziekenhuis.
- Eindhoven: St. Joseph Ziekenhuis.
- Enschede: Ziekenhuis „Ziekenzorg”.
- 's Gravenhage: Ziekenhuis „De Volharding”.
- 's Gravenhage: Rode Kruis Ziekenhuis.
- 's Gravenhage: Ziekenhuis van den H. Joannes de Deo.
- 's Gravenhage: Gemeente Ziekenhuis Zuidwal/Leyenburg.
- Groningen: Algemeen Provinciaal, Stads- en Academisch Ziekenhuis.
- Harlingen: Streekziekenhuis „Oranjeoord”.
- Heerlen: R.K. Vroedvrouwenschool.
- Heerlen: de Wever Ziekenhuis.
- Hengelo: R.K. Algemeen Ziekenhuis „St. Gerardus Majella”.
- 's Hertogenbosch: Groot Ziekengasthuis.
- Leiden: Academisch Ziekenhuis.

Maastricht: St. Annadal Ziekenhuis.
Nijmegen: St. Canisius Ziekenhuis.
Nijmegen: St. Radboud Ziekenhuis.
Roermond: St. Laurentius Ziekenhuis.
Rotterdam: Dijkzicht Ziekenhuis.
Rotterdam: Zuider Ziekenhuis.
Rotterdam: Daniel den Hoed Kliniek (R.R.T.I.).
Rotterdam: St. Franciscus Gasthuis.
Tilburg: Maria Ziekenhuis.
Utrecht: Academisch Ziekenhuis.
Vlaardingen: Holy Ziekenhuis.
Zaandam: Juliana Ziekenhuis.

Klinieken voor huidziekten.

Amsterdam: Binnen Gasthuis.
Leiden: Academisch Ziekenhuis.
Nijmegen: Veeger Kliniek.
Utrecht: Academisch Ziekenhuis.

In de archieven van de Laboratoria voor Pathologische Anatomie werden de histologische beschrijving van 65 patiënten met bovengenoemde diagnoses gevonden.

Van drie patiënten, oorspronkelijk gerubriceerd onder de diagnose M. Bowen, ontbraken de coupes en paraffineblokken in het desbetreffende laboratorium. De klinische gegevens van deze patiënten konden wel worden achterhaald: vanwege de zeldzaamheid van de aandoening en enige voor M. Bowen van de vulva karakteristieke klinische facetten, die wij overigens ook bij de overige patiënten met M. Bowen aantreffen, menen wij toch deze patiënten in het kort te moeten vermelden:

Eén patiënte (R.R.T.I., R'dam, Archiefnr. 11.298/1941) werd operatief behandeld voor een cervixcarcinoom 13 jaar voordat de diagnose M. Bowen van de vulva werd gesteld. Zes jaar hiervoor was zij bestraald wegens een recidief in de vaginatop.

Een andere patiënte (R.R.T.I., R'dam, Arch.nr. 50/36.110) had naast de M. Bowen van de vulva reeds 15 jaar lang multiële huidtumoren:

- basaliomen op voorhoofd en oor.
- M. Bowen op de hiel, welke na bestraling overging in een plaveiselcelcarcinoom.
- multiële M. Bowenplekken op de romp en vele hyperkeratosen.

De derde patiënte (R.R.T.I., R'dam, Arch.nr. 58/1687) onderging een eenvoudige vulvectomie wegens een uitgebreide als "kraurosis vulvae" geduide aandoening. Histologisch onderzoek toonde: M. Bowen met lokaal reeds micro-invasieve groei.

Van 62 patiënten konden de oorspronkelijke histologische preparaten door ons opnieuw beoordeeld worden. Zonodig werden, voor zover mogelijk, nieuwe coupes van nog aanwezige paraffineblokjes vervaardigd.

Bij de definiëring en histologische diagnose van de M. Bowen werd zo nauwkeurig mogelijk voldaan aan de beschrijving, zoals die door Bowen in 1912 voor het eerst werd gegeven (Zie hfdst. histologie). Desondanks ondervonden wij bij enkele patiënten moeilijkheden ten aanzien van de histologische diagnose. Janovski (1970) maakt een duidelijk histologisch onderscheid tussen M. Bowen van de vulva en het intra-epidermaal carcinoom van de vulva. Ook door ons zijn bij de beoordeling van het eigen materiaal de histologische criteria van Janovski (1970) aangehouden. Het intra-epidermaal carcinoom van de vulva wordt door hem nog onderscheiden in twee subtypen: het Bowenoïde of squameuze type en het intermediaire type. Het Bowenoïde type heeft alle kenmerken van de klassieke M. Bowen afgezien van de meerkernige reuzecellen met „clumping nuclei”. Bij het intermediaire type ontbreken deze „clumping nuclei” eveneens, doch hierbij treft men bovendien een duidelijke basaalcelhyperplasie aan met verlies van polariteit. Dit intermediaire type van het intra-epidermaal carcinoom volgens Janovski (1970) komt grotendeels overeen met het basocellulaire type van M. Bowen, zoals dat door A. Civatte (1936) en Limburg (1961) wordt onderscheiden, zij het door laatstgenoemde auteurs juist als type van de M. Bowen!

Deze laatstgenoemde auteurs beschreven dit basocellulaire type juist als een type van de M. Bowen, terwijl Janovski (1970) het als een sub-type van het intra-epidermaal carcinoom en onderscheiden van M. Bowen beschouwt.

Volgens Civatte (1936) zou de basocellulaire vorm zich van het meest voorkomende klassieke type van de M. Bowen onderscheiden door het ontbreken van dyskeratose en zouden de „clumping nuclei” hierbij slechts moeilijk aantoonbaar zijn. Limburg (1961) definieert dit basocellulaire type slechts zeer summier: de „clumping nuclei” zouden hierbij ontbreken. Ons inziens blijkt hieruit overduidelijk het arbitraire karakter van genoemde indelingen.

De differentiële diagnose van de M. Bowen ten opzichte van het plaveiselcelcarcinooma in situ bood volgens de eerdergenoemde criteria (Hoofdstuk: Histologie) bij zes patiënten met een plaveiselcelcarcinooma in situ geen problemen.

Bij drie patiënten daarentegen bleken alle originele criteria van de M. Bowen aanwezig te zijn afgezien van de „clumping nuclei”.

Wij hebben deze drie patiënten als Bowenoïd carcinooma in situ geclassificeerd en hen in onze groep patiënten met de M. Bowen opgenomen op grond van de volgende overwegingen:

- a. Montgomery (1967) vermeldt dat niet alle kenmerken gelijktijdig in één coupe aanwezig behoeven te zijn: met name geldt dit volgens hem ten aanzien van de „clumping nuclei”. In een nevenliggende coupe zouden deze wellicht gevonden zijn. Aangezien wij ook bij deze drie patiënten géén

seriecoupes konden bestuderen, konden wij dit niet verifiëren.

b. Het totale beeld van de coupes met Bowenoid carcinoma in situ komt meer overeen met de M. Bowen dan met het plaveiselcelcarcinoma in situ. Met betrekking tot deze indeling verschillen wij met Janovski (1970) doordat wij in tegenstelling tot hem de drie patiënten met Bowenoid carcinoma in situ bij de groep met M. Bowen hebben opgenomen.

De gevallen van Bowen-carcinoom, d.w.z. die gevallen waarbij reeds (micro) invasieve groei van het plaveiselcel- dan wel van het basaalcetype werd aangetroffen, werden in deze studie opgenomen, omdat wij uitgaan van de veronderstelling, dat bij deze patiënten de aandoening zich tevoren beperkte tot het klassieke intra-epitheliale type van M. Bowen.

Op grond van de eerder genoemde publicaties van Blau en Hijman (1955) en Graham en Helwig (1973) (zie hoofdstuk: histologie), hebben wij géén onderscheid gemaakt t.a.v. de erythroplasie van Queyrat, doch deze als M. Bowen van de vulva geclassificeerd.

Ook in onze patiëntengroep manifesteert zich de spraakverwarring op histologisch gebied. Ook in Nederland blijkt géén communis opinio te bestaan t.a.v. de criteria van de verschillende vormen van carcinoma in situ van de vulva. Bij revisie van de oorspronkelijke coupes werden wij dan ook gedwongen verschillende diagnoses te wijzigen (zie tabel).

VERSCHIL IN OPVATTING TEN AANZIEN VAN DE HISTOLOGISCHE DIAGNOSE.

Aantal pat.	Oorspronkelijke diagnose	Diagnose na revisie
3	Plaveiselcelcarc. in situ	M. Bowen
2	Plaveiselcelcarc. in situ	Bowenoïd carc. in situ
1	M. Bowen	Plaveiselcelcarc. in situ
2	Bowenoïd carc. in situ	Plaveiselcelcarc. in situ
2	M. Bowen	M. Paget
1	M. Bowen	M. Bowen + M. Paget
1	M. Bowen	M. Bowen + micro-invasie
1	Plaveiselcelcarcinoom	Plaveiselcelcarc. in situ
1	Plaveiselcelcarcinoom	M. Paget
1	Onvoldoende materiaal	Plaveiselcelcarc. in situ
1	Carcinoma in situ	Plaveiselcelcarc. microinvasief

16 Pat.

Na deze deels noodzakelijke wijzigingen van de diagnose kwamen wij tot de volgende histologisch indeling van ons materiaal:

Histologische hoofddiagnose na revisie	Aantal pat.
Geen classificerende diagnose	1
Dysplasie	3
Condylomata Acuminata	1
Basaalcelcarcinoom	1
Plaveiselcelcarcinoom (micro-invasief)	5
Plaveiselcelcarcinoma in situ	6
M. Paget	11
Totaal 28	

Bij 34 patiënte werd de diagnose M. Bowen, Bowenoid carcinoma in situ of Bowen-carcinoom gesteld bij nadere bestudering van de coupes volgens de reeds genoemde criteria:

M. Bowen	26
Bowenoid carcinoma in situ	2
Bowenoid carcinoma in situ + lokaal micro-invasieve groei	1
M. Bowen + micro-invasieve groei	2
M. Bowen + invasief plaveiselcelcarcinoom	2
M. Bowen + basaalcel-/plaveiselcelcarcinoom	1
M. Bowen + Bowen-carcinoom + Bowenoid carcinoma in situ Totaal	34

Indien wij de bevindingen van Broen en Ostergard (1971) ten aanzien van het vóórkomen van carcinoma in situ van de vulva (± 4 van de 1000 vrouwen boven de 45 jaar), zouden mogen toepassen op de Nederlandse bevolking (in 1970 $\pm 2.100.000$ vrouwen boven de 45 jaar), zou dit (met 97½ % zekerheid) neerkomen op minimaal 1800 vrouwen met een carcinoma in situ van de vulva!

Hoewel het verzorgingsgebied van de aangeschreven instituten zeker niet de gehele Nederlandse bevolking omvat, doch slechts circa 5 miljoen inwoners, is het door ons gevonden aantal carcinomata in situ van de vulva (45) laag te noemen in verhouding tot het potentieel aantal vrouwen, dat hier mogelijk werkelijk aan lijdt.

Van vier patiënten, die door ons als M. Bowen werden beoordeeld waren de klinische gegevens helaas niet of onvoldoende te achterhalen door vernietiging van archieven in de oorlog, overlijden van de behandelende medici of verlies bij verhuizing van ziekenhuizen. Van deze groep van vier patiënten is vermeldenswaardig, dat één van hen tevoren behandeld was wegens een mamma-carcinoom en dat bij één patiënte tevoren een reticulosarcoom was ontdekt.

Van een andere patiënte bleken de coupes zowel M. Bowen als M. Paget te vertonen. Degos e.a. (1963) en Burdick en Warner (1964) beschreven een soortgelijke patiënte.

Van 30 patiënten konden de klinische gegevens grotendeels worden achterhaald. Deze 30 patiënten met de diagnose M. Bowen, Bowenoïd carcinoma in situ en Bowen-carcinoom vormen de basis van deze klinische studie.

	Aantal patiënten
M. Bowen	22
Bowenoïd carcinoma in situ	2
Bowenoïd carcinoma in situ + lokaal micro-invasie	1
M. Bowen + micro-invasieve groei	2
M. Bowen + invasief plaveiselcelcarcinoom	2
M. Bowen + basaalcelcarcinoom	1
	30

Bij deze indeling is uitgegaan van de histologische diagnose, zoals deze op grond van de eerste biopsie bij de desbetreffende patiënte is gesteld. Uiteraard bleken bij aanvullende histologische onderzoeken van aansluitende of latere proefbiopsien, excisies of vulvectomyën verschillende patiënten met een aanvankelijk tot de epidermis beperkte aandoening reeds (micro-) invasieve groei te vertonen. Dit zal onder het hoofdstuk „Bewerking casuïstiek” nader worden uitgewerkt (zie pag. 87).

Hoewel alle beschikbare histologische en klinische gegevens werden achterhaald blijken er duidelijke nadelen verbonden te zijn aan het retrospectieve karakter van ons onderzoek.

Afgezien nog van het ontbreken van enkele coupes c.q. paraffine blokjes bleek het ons door de afwezigheid van de operatiepreparaten evenmin mogelijk veel seriecoupes van de vulvectomy-preparaten te maken om enige in de literatuur vermelde vraagstukken tot oplossing te brengen. Met name de mededeling van Woodruff e.a. (1973), dat bij voldoende seriecoupes van een vulvectomy-preparaat zowel gebieden met het klassieke beeld van M. Bowen als van het plaveiselcelcarcinoma in situ zouden voorkomen, kon door ons slechts bij drie patiënten prospectief worden nagegaan. Evenmin konden wij nagaan of de coupes, die beoordeeld werden als Bowenoïd carcinoma in situ of plaveiselcelcarcinoma in situ wellicht afkomstig waren van vulvectomy-preparaten waarin, wanneer nog meer coupes gemaakt zouden zijn, daarnaast het klassieke histologische beeld van de M. Bowen gevonden zou zijn.

Ware dit het geval geweest, dan hadden wij uit eigen ervaring een bijdrage kunnen leveren tot de oplossing van de in de literatuurstudie gerezen vraag-

stelling of een scherp onderscheid tussen het plaveiselcelcarcinoma in situ en de M Bowen van de vulva mogelijk en zinvol is (zie hoofdstuk „Definiering van het begrip M Bowen als speciaal type van een carcinoma in situ van de vulva” (pag 40)

Bij drie patienten bij wie wij de beschikking hadden over het gehele vulvectomie-preparaat, konden wij nagaan of hierin naast gebieden met het klassieke beeld van M Bowen tevens gebieden met het beeld van plaveiselcelcarcinoma in situ werden aangetroffen. Bij een van deze drie patienten werden in veelvuldige seriecoupes geen coupes met plaveiselcelcarcinoma in situ aangetroffen, alle coupes toonden een gelijkvormig beeld van M Bowen. Bij twee patienten daarentegen werden naast vele coupes met M Bowen zeer plaatselijk tevens coupes met het beeld van plaveiselcelcarcinoma in situ aangetroffen.

Wij konden in het beperkt voorhanden zijnde histologisch materiaal van de zes patienten met een plaveiselcelcarcinoma in situ geen coupes met het beeld van M Bowen vinden.

In het beschikbare histologisch materiaal van de overige 27 patienten met M Bowen, Bowenoid carcinoma in situ en Bowen-carcinoom werden geen coupes met plaveiselcelcarcinoma in situ aangetroffen.

Bij een patiente van wie de klinische gegevens helaas niet te achterhalen waren werd naast M Bowen ook M Paget in de coupes aangetroffen.

In principe is het dus mogelijk, dat de verschillende typen van het carcinoma in situ van de vulva naast elkaar bij een patiente voorkomen.

In hoeverre dit uitzondering dan wel regel is konden wij op grond van het beperkt voorhanden zijn van het histologisch materiaal in ons onderzoek niet uitmaken.

Bij de zes patienten met een plaveiselcelcarcinoma in situ van de vulva bleken geen andere tumoren van de tractus genitalis aanwezig te zijn. Wel vertoonden twee van hen ook elders tumoren: een patiente werd reeds jaren behandeld met het cytostaticum urethaan wegens de ziekte van Kahler.

De andere patiente had 8 jaar tevoren een basaliom van het gelaat en toonde gelijktijdig pulmonale en subcutane metastasen van een ongedifferentieerde solide tumor, waarvan de primaire localisatie onbekend was.

Een patiente toonde tevens een lichen sclerosus et atrophicus van de vulva.

Deze groep van zes patienten is te klein om voor een vergelijkend onderzoek met de groep patienten met M Bowen van de vulva in aanmerking te komen.

De nadelen van het retrospectieve karakter van het onderzoek manifesteren zich ook duidelijk ten aanzien van de klinische gegevens. De informatie, die men uit deze gegevens putten kan is zeer wisselend in omvang en nauwgezetheid. Deelfacetten (b.v. de glucosetolerantie) kunnen onvoldoende systematisch worden onderzocht. Evaluatie van de verschillende therapeutische gedragslijnen is moeilijk, wanneer men geen groepen, behandeld volgens een tevoren vastgestelde en gestandaardiseerde methode, kan vergelijken.

Toch is deze retrospectieve methode in Nederland op relatief korte termijn de enig mogelijke gezien de zeldzaamheid van de aandoening, die wellicht mede voortkomt uit het nog weinig bekend zijn ervan

De auteur was zelf bij de diagnostiek en therapie van 8 van de 62 patiënten betrokken, drie maal gold het een patiënte met M. Bowen, twee maal patiënten met een Bowen-carcinoom, twee maal een patiënte met M. Paget en een maal een patiënte met een plaveiselcelcarcinoom in situ.

In verband met de min of meer typische klinische facetten zal elke patiënte in het volgende hoofdstuk afzonderlijk worden besproken.

Casuïstiek patiënten

Patiënte 1:

De Wever Ziekenhuis, Heerlen, afd gyn
Arch no 111973

In 1966 werd bij een 39 jarige vrouw een vaginale hysterectomie verricht wegens een carcinoom in situ van de portio

Op de huid van vulva, perineum en rond de anus werden toen bruin gepigmenteerde op verrucae gelijkende en witte gedepigmenteerde op condylomata acuminata gelijkende verhevenheden opgemerkt, het aspect van de overige huid leek op een lichen sclerosus et atrophicus Nadat corticosteroid zelf-behandeling wegens een hardnekkige pruritus vulvae vruchte loos bleef en de aandoeningen zichtbaar bleven, werd 19 maanden later een proefexcisie verricht P A (T 6932) M Bowen

Om psychologische redenen werd aanvankelijk rontgen contact bestraling gegeven, hoewel de gynaecoloog reeds toen de voorkeur zou hebben gegeven aan een vulvectomie Nadat aanvankelijk een proefveld fraai reageerde, ontstonden na verdere uitbreiding van de rontgen-therapie zeer pijnlijke ulcera 2 Jaar later toonde de huid nog een duidelijke roodheid met toenemende „kraurosis” perianaal en op het rechter labium Er vond opnieuw bestraling plaats Cytologisch onderzoek toonde bij herhaling suspecte stadia III (T 2090 in 1970) en IV (T 4816 in 1970)

De cytoloog verzocht om proefexcisies omdat hij een bestralingseffect onwaarschijnlijk achtte Na een aanvankelijke verbetering van het macroscopisch aspect en de cytologie P I (T 339 in 1971) en P II (T 2789 in 1971) ontstonden in 1972 weer witte verhevenheden op de labia minora

De cytologie bleek nu weer bij herhaling suspect (T 851, 2321 en 3385 in 1972) „meest verhoorde cellen, sommigen zonder kern, anderen met een onregelmatige hyperchromatische kern Beeld kan passen bij M Bowen” Op grond hiervan adviseerde de cytoloog nieuwe proefexcisies

In 1973 werd een guldengroot „recidief” van het rechter labium opnieuw bestraald met aanvankelijk enig succes Eerst in 1974 zijn ook de psychologische omstandigheden van dien aard, dat chirurgische therapie verantwoord lijkt, te meer daar de rontgen therapie nu na drie maal zonder resultaat is gebleven Preoperatief werd het te excideren gebied met behulp van de toluidine blauw proef bepaald Er werd een radicale vulvectomie (zonder lymfadenectomie) verricht, waarbij men gezien de perianale uitbreiding tevens genoodzaakt was de perianale huid mede te excideren

Bij histologisch onderzoek werd in de talloze serie coupes slechts het beeld van M Bowen waargenomen, zonder tekenen van invasieve groei
De sluiting van het defect geschiedde met behulp van zwaailaplastieken Desondanks was de wondgenezing per secundam, aangezien de getransplanteerde huidlappen necrotisch werden

Patiënte 2:

Wilhelmina Ziekenhuis, Doetinchem

Een 24 jarige gehuwde vrouw met een jeukend pijnlijk scherp begrensd tumortje van het linker labium minus werd behandeld middels locale excisie van de tumor (zgn „excision-biopsy“) P A (T 61 4691 Gemeente Ziekenhuis Arnhem) M Bowen zonder invasieve groei, over de sneevlakken geen uitspraak meer mogelijk

Zij werd slechts enige maanden gecontroleerd door haar gynaecoloog en bleek toen evenals 9 jaar later volgens haar huisarts klachtenvrij

Door inkrimping van het archief bij verhuizing van het ziekenhuis waren geen verdere klinische gegevens te verkrijgen

Patiënte 3:

Gemeente Ziekenhuis, Arnhem

Archief nr 843 59

Een 47 jarige vrouw had in 1959 reeds enige weken een jeukende zwelling van de vulva opgemerkt Zij bleek een rijksdaaldergroot ulcus op het perineum te vertonen De labia majora toonden papillaire verdikkingen

Proefexcisies van drie verschillende plaatsen toonden elk een ander beeld (T 59 5251, Gemeente Ziekenhuis Arnhem) Het rechter labium majus toonde M Bowen Het linker labium majus toonde een papilloom zonder carcinoma in situ Het ulcus op het perineum bleek een basaalcelcarcinoom met in het epitheel duidelijk Bowenoide afwijkingen

Beiderzijds waren vergrote lymfeklieren in de liezen palpabel Er werd een radicale diathermische vulvectomy verricht P A (59 5379) Basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom op basis van M Bowen

In tweede zitting werd een lymfadenectomie van de oppervlakkige en diepe inguinale- en femorale klieren benevens de iliacale klieren verricht Alle klieren toonden tumorweefsel, deels van het basocellulaire, deels van het planocellulaire type (59 6160)

Wegens een recidief basaalcellencarcinoom in de clitoris-streek (P A 60 1667) werd zij vier maanden later bestraald Drie maanden hierna overleed zij aan een bloeding uit tumorweefsel in de rechter lies

Patiënte 4.

Een 46 jarige vrouw consulteerde haar huisarts in 1967 wegens een wit jeukend plekje rond de clitoris en urethra

Zij was 20 jaar tevoren met penicilline behandeld wegens lues Terstond werd zij doorverwezen naar een dermatoloog, die een proefexcisie verrichtte (7 mm) P A (P A Lab G G D, Haarlem 1967, 34862 A) „precancereuze epitheelafwijking vergelijkbaar met keratosis senilis van de huid“ Aangezien, in tegenstelling tot de keratosis senilis, de basale laag niet was aangedaan, menen wij mede gezien de localisatie en grootte van de aandoening met M Bowen te maken te hebben

Zij werd direct doorverwezen naar een gynaecoloog, die regelmatige controle wenselijk achtte Patiënte verscheen desondanks niet meer ter controle De desbetreffende gynaecoloog bleek patiënte reeds 9 jaar tevoren te hebben onderzocht wegens een guldengrote, bleekrose, scherp omschreven en niet geïndureerde plek op het perineum

Haar huisarts, die patiënte regelmatig spreekt, deelde ons zeven jaar later mede, dat zij nadien geen klachten meer zou hebben gehad

Patiënte 5:

Antoni van Leeuwenhoekhuis, Amsterdam
Ziektegeschiedenis nr 66/651

Een 52 jarige vrouw bleek in 1968 bij nacontrole twee jaar na radiotherapie wegens een cervix(stomp-) carcinoom stadium IIA een kwartjesgroot niet pijnlijk ulcus te vertonen op het rechter labium majus vlak bij de clitoris, dat er niet verdacht uit zag. Zij had geen klachten Een excisie-biopsie (4 cm) toonde M. Bowen (P A 45523 A, P A Lab. G.G.D. te Haarlem d d 7-3-1968) Randen en bodem van de 2 coupes waren vrij.

Er waren geen regionale lymfeklieren palpabel Er werden onvoldoende redenen voor radiotherapie aanwezig geacht

Een jaar later wordt een klein „wratje” rechts naast de clitoris geëxideerd (P A 69 1470, P.A. Lab. Antoni van Leeuwenhoekhuis) „epitheelatype”. Goede controle lijkt geïndiceerd Patiënte klaagt nu over een geringe irritatie. Behoudens een als lichte „vulvitis” geduide afwijking in de vorm van excoriaties van het rechter labium worden bij nacontrole geen afwijkingen gevonden Deze worden met aspecifieke zalven behandeld

Patiënte 6:

Coolsingel resp Dijkzigt Ziekenhuis, Rotterdam

Een 34 jarige vrouw, die reeds 2 jaar last had van hardnekkige vulvaire jeuk vertoonde in 1955 een vlakke verruceuze verhevenheid van het rechter labium majus Proefexcisie (P 83047-Centraal P.A Lab Rotterdam) M. Bowen, basaalmembraan intact De regionale lymfeklieren waren niet palpabel. Er werd een radicale vulvectomie met lymfadenectomie van inguinale en femorale klieren verricht P.A (P 83239) M Bowen met zeer plaatselijk reeds infiltrerend plaveiselcelcarcinoom.

Lymfeklieren tumorvrij 3 Jaar later vertoonde patiënte perianaal multipale wratachtige deels gesteelde woekeringen. Op verdenking van een recidief carcinoom werd een locale diathermische excisie verricht P A (T 58497): M Bowen met deels invasief groeiend plaveiselcelcarcinoom Hierna werden alle suspecte plekken zowel rond de anus als bij de introitus vaginae met de electrocauter verwijderd P A (58699) in de peri- vaginale gedeelten werden geen afwijkingen gevonden In de perianale excisies werd het beeld van de M. Bowen gevonden

In 1966 werd een goedaardig retentie cystetje bij de introitus vaginae verwijderd (P A 74949) Tot 1967 is patiënte regelmatig gecontroleerd en klachtenvrij gebleven

Patiënte 7:

Dijkzigt Ziekenhuis Rotterdam, archief nrs
1964/47079 - 1964/50398 - 1965/63373 -
1969/109314
Daniel Den Hoed Kliniek, Rotterdam, archief
nr. 66/1088.

In 1964 werd een 62 jarige vrouw, die sinds een maand last had van vulvaire jeuk en pijn, vooral tijdens het urineren, behandeld met boorzalf, stilboestrol zalf en ovestin De vulvahuid was wit en atrofisch, de clitoris was ingetrokken en de introitus vaginae rood geulcereerd

Op grond van het macroscopisch aspect werd de diagnose gesteld op kraurosis vulvae en vulvitis. Wegens een eenmalig vastgestelde glucosurie hield patiënte zich reeds op advies van haar huisarts aan een suikervrij dieet De G.T.T. was ongestoord 78-150-151-127-87-58-71 Hoewel de klachten verminderden en de zichtbare afwijkingen duidelijk verbeterden bleef er rond de urethra nog een cent-groot iets verheven epitheeldefect bestaan

In juli 1964 werd een proefexcisie verricht van een klein „wratje” op het linker labium majus P.A (T 96 368, P.A Lab Med. Fac Rotterdam): basosquameus celacanthoom; een benigne tumor, mogelijk verwant aan de verruca seborrhoica.

Omdat patiënte nadien pijn bleef behouden en de suspecte wat papillomateuze efflorescentie bij de urethra groter werd, werd ook hieruit in november 1964 een proefexcisie verricht, P A (T 98 421) papillomateus plaatsepitheelcarcinoom. Bij revisie van de coupes beoordeelden wij deze als papilloom met Bowen kenmerken zonder infiltratieve groei.

Bij het gelijktijdig verrichte cytologisch onderzoek werd door verschillende onderzoekers gearzeld tussen klasse III en IV. De regionale lymfeklieren waren niet vergroot. Er werd een radicale vulvectomie verricht P A (T 98 671) ulceratie en M Bowen. In geen der coupes werd invasieve groei waargenomen. De sneevlakken waren vrij.

In augustus 1965 bemerkte patiënte zelf weer een verdacht plekje boven de urethra. De cytologische beoordeling was bij herhaling (3x) klasse III. Dit werd zonder resultaat aangestipt met AgNO_3 . In december 1965 werd het nu erwtgroot granulomateus en polypeus vormsel geëxideerd P A (T 106795) in het epitheel nog kenmerken van M Bowen, op een ander niveau infiltratief plaveiselcelcarcinoom. In de steel duidelijk tumorweefsel perivascularair en in de lymfebanen.

Omdat het tumortje in toto verwijderd leek werd afgezien van verdere (radio)therapie. Het „granulerend” plekje bleek echter niet te genezen. Cytologisch onderzoek toonde nu herhaaldelijk klasse V. Derhalve werd patiënte in mei 1966 middels radumpunctuur behandeld totaal 6000 R (Daniel den Hoed Kliniek, Rotterdam).

In oktober 1969 werd wederom een locale excisie verricht van een klein poliepje rechts naast de urethra. Bij cytologisch onderzoek werden toen geen maligne cellen gevonden P A (T 136 440) vaatrijk geulcereerd littekenweefsel waarin reuscellen en grote atypische cellen geen maligniteit. In december 1971 werd, terwijl cytologisch onderzoek geen tumorcellen aan toonde, middels proefexcisies een recidief vastgesteld rond de urethra P A (1329 71, P A Lab Daniel den Hoed Kliniek, Rotterdam), goed gedifferentieerd verhoornend plaveiselcelcarcinoom.

Er werd op geleide van meerdere vriescoupes een ruime excisie verricht van dit recidief, dat zich links en rechts naast de urethra bevond P A (62/72,64/72), verhoornend plaveiselcelcarcinoom. Het defect werd gesloten middels een „split-thickness graft”. De genezing vond grotendeels per primam plaats.

Er werd afgezien van regionale lymfadenectomie.

In april en september 1972 werden nog proefexcisies verricht van enige „granulaties”.

P A (429/72 en 1009/72), plaatselijk atypie en matige dysplasie, geen maligniteit. Deze werden met AgNO_3 behandeld.

Tot augustus 1973 was geen recidief bekend.

Bij cytologisch onderzoek werden geen tumorcellen gevonden.

Patiënte 8:

Daniel den Hoed Kliniek (R R T I), Rotterdam,
Archief no 55/1758

Een 70 jarige vrouw klaagt in 1955 reeds 5 jaar over pruritus vulvae. Twee jaar tevoren bemerkte zij een zwelling aan de vulva, die door haar huisarts als „onbeteknend” werd geëvalueerd. Sindsdien depite zij met boorwater totdat de aandoening twee maanden tevoren ging bloeden.

Het linker labium vertoont een papillomateuze ulcererende tumor op het middelste en onderste deel. Het slijmvlies van het labium minus is eveneens papillomateus veranderd en is wit verkleurd. De tumor voelt vast elastisch aan, er is weinig of geen infiltratie te voelen. Het omgevende weefsel, ook vaginaalwaarts, is soepel. De regionale lymfeklieren zijn niet vergroot. Gezien het weinig maligne aspect wordt afgezien van coagulatie van de gehele vulva. Er vindt een locale diathermische excisie plaats (4 x 17 cm en 3,5 x 2 cm) P A (P 81151, P A Lab Med Faculteit, Rotterdam), M Bowen met begin van invasieve groei. Amper een jaar later blijkt er zich op het linker labium opnieuw een tumortje met een diameter van een

halve centimeter te bevinden. Anaalwaarts is er een vast aanvoelend ulcus en aan de voorzijde van het labium minus is het slijmvlies onregelmatig met plaatselijk „granulaties”. Er zijn géén lymfeklieren palpabel. Opnieuw vindt een ruime excisie plaats ($5\frac{1}{2} \times 6 \times 1\frac{1}{2}$ cm.) P A (P 92 586), M Bowen, zonder invasieve groei. Hierna onttrekt patiënte zich herhaaldelijk aan de nacontrole, omdat zij geen klachten heeft. Op 17-12 1963 overlijdt zij aan een uitgebreid gemetastaseerd oat cell carcinoom in een verkalkt primair affect van de long. Van de vulva worden bij obductie geen afwijkingen vermeld (Sectie A 13286 1963, Dijkzigt Ziekenhuis, Rotterdam).

Patiënte 9:

Vrouwenkliniek St. Radboud Ziekenhuis Nijmegen
Arch. nr 120 128

Een 67 jarige diabetica wendde zich in 1963 wegens een jeukend dubbeltjesgroot erosief plekje van het rechter labium tot een dermatoloog. Deze verrichtte twee weken nadat een 1 % hydrocortisoncreme haar klachten wel had verholpen, doch het erosief plekje bleef bestaan. Een proefexcisie P A (9698/1963, Path. Lab. Gemeente Ziekenhuis Zuidwal, Den Haag), M Bowen. Zij kreeg hierna een rontgencontact bestraling 2×1500 R. Ofschoon de aandoening aanvankelijk macroscopisch duidelijk genezen leek, kreeg zij spoedig opnieuw klachten over jeuk waarvoor zij zich behandelde met irrigaties. In 1969 werd zij wegens pruritus vulvae naar een gynaecoloog verwezen, die haar met corticosteroid zalf en vaginaal tabletten behandelde. Hierna onttrok zij zich aan controle. In oktober 1970 bleek zij rechts naast het rontgen litteken een verheven plekje te vertonen dat bij proefexcisie (7675/70) wederom M Bowen toonde, doch nu met een aanduiding van een begin van invasieve groei. Een proefexcisie van het linker labium (7397/70) toonde eveneens M Bowen met micro-invasieve groei. In het gebied van de commissura posterior was toen een rijksdaaldergroot met micropapillaire uitstulpingen bedekt ulcus zichtbaar, dat makkelijk bloedde. De regionale lymfeklieren waren niet palpabel. Er werd een radicale vulvectomie verricht. P A infiltratief groeiend placeiselcelcarcinoom met plaatselijk nog het beeld van slechts intraepitheliaal aanwezige M Bowen sneevlakken vrij (P A 59128, Radboud Ziekenhuis). In verband met de geringe progressie tussen 1963 en 1970, de matige algemene conditie en de psychologische instelling van patiënte werd afgezien van een lymfadenectomie. Vier jaar later was zij vrij van klachten en bleek zij geen afwijkingen te vertonen.

Patiënte 10:

R K. Vroedvrouwenschool Heerlen,
Archief nr 6805 (1955)

Een 32 jarige vrouw zoekt hulp wegens een sedert enige maanden bestaand versterkt menstrueel bloedverlies en jeuk en branderigheid aan de vulva. Zij zou reeds vijf jaar een verdikking aan de vulva hebben, die de laatste tijd iets groter zou zijn geworden. Het linker labium majus toonde een circa 3 mm boven het oppervlak verheven grijsgraauw tot paarse plek met schilferend oppervlak van 3×1 cm. De huid was geïndureerd doch goed verschuifbaar t.o.v. het onderliggende weefsel. Een excisie biopsie toonde M Bowen aan. Na genezing maakte de omgevende huid nog een hyperkeratotische indruk. Reeds na een maand toonde nu ook het rechter labium majus een verheven grijs plekje van ± 5 mm. Het litteken van het linker labium toonde een gelijkvormig tumortje. Beide gebieden werden ruim geëxciëerd. Histologisch onderzoek beiderzijds M Bowen. Wederom werd onder zorgvuldige controle afgewacht. Reeds na drie maanden bestond er een klein recidief van het linker labium majus. Nu werd een eenvoudige vulvectomie verricht. Het vulva-preparaat toonde bij serrecoupees in wisselende mate M Bowen zonder invasieve groei. De sneevlakken waren vrij.

In 1964 werd patiënte voor het laatst gecontroleerd zij had toen noch klachten noch afwijkingen van de vulva

(NB Deze patiënte werd reeds door Mastboom in 1957 beschreven)

Patiënte 11: Ziekenhuis Van den H Joannus de Deo, 's Gravenhage
Arch nr 3620 (gyn)

Bij een 47 jarige vrouw, die in 1959 was opgenomen wegens een uraemie t g v een pyelonefritis vond de internist een vulvaafwijking het rechter labium minus toonde witte verruceuze en papillaire verhevenheden, welke zich via de commissura posterior uitbreidden tot het onderste deel van het linker labium minus en het perineum tot vlak bij de anus De huid er rond omheen was rood verkleurd

De liesklieren waren niet palpabel Zij bleek reeds zes jaar jeuk aan de vulva te hebben zonder hiervoor een arts geraadpleegd te hebben De dermatoloog vermoedde een papilloom of verrucae Tot zijn verbazing bleek dit bij histologisch onderzoek (P A 931/59) een Bowenoid carcinoma in situ

De G T T toonde een gestoord beloop 90-207 260 143-101

Er werd een eenvoudige vulvectomy verricht P A (1965/59)

Bowenoid carcinoma in situ Bij seriecoupes nergens infiltratieve groei aantoonbaar Sneek vlakken vrij

Patiënte bleef tot haar dood ten gevolge van een apoplexie in 1964 klachten en recidief vrij (Sectie no 224/64 P A Lab der Rijksuniversiteit te Leiden)

Patiënte 12: Gemeente Ziekenhuis Zuidwal/Leyenburg 's Gravenhage

Een 40 jarige vrouw klaagt in 1967 over dyspareunie er bestaat een klein wit plekje op het linker labium minus, dat als „leukoplakie” wordt geduid

Een proefexcisie (P A 8681/1967 P A Lab Zuidwal Ziekenhuis, Den Haag) toont M Bowen Zij krijgt hierna megavolt bestraling Macroscopisch leek het slijmvlies hierna genezen

Twee jaar later bevindt zich op het linker labium minus een wit vast plekje stansbiopt (P A 3890/1969) lichen sclerosus et atrophicus

Vijf maanden later toont het rechter labium minus een verdacht plekje op 10 uur een stansbiopt (P A 7600/1969) toont M Bowen Er is een opvallend grote melaninerijkdom en sterke vermeerdering van dendritische melanocyten Dit morfologisch gegeven werd door Graham (1973) en Woodruff e a (1973) benadrukt

Opnieuw werd megavolt therapie toegepast (3000 R in 15 zittingen) Een jaar later klaagde zij wederom over dyspareunie Er waren toen beiderzijds aan de labia minora rose geïrriteerd aandoende plekjes zichtbaar Een proefbiopt (P A 2817/1970) toonde aspecifieke chronische ontsteking, géén M Bowen

Tot 1974 bleef patiënte klachten en recidiefvrij

Cytologisch onderzoek van portio en vulva bleef bij herhaling klasse I tonen

Patiënte 13. Gemeente Ziekenhuis Zuidwal, 's Gravenhage
Arch nr 53296

Een 59 jarige vrouw bemerkte in 1953 dat zij bloed verloor bij de ontlasting Van de commissura posterior vulvae af breidde zich tot 5 cm in de bilplooier achter de anus en perinaal tot op de nates een twee handpalmen groot scherp begrensd fel rood gebied uit, dat fluwelig en iets verheven boven de normale huid was Hiern waren afzonderlijke speldeknoop tot erwgtgrote op condylomata acuminata gelijkende tumortjes zichtbaar, die makkelijk bloedden Bij rectoscopie werden geen afwijkingen gevonden De aandoening begon op de overgang van anus slijmvlies naar huid Wel voelde de anusring geïndureerd aan Drie proefexcisies uit

rand en centrum van de aandoening toonden hetzelfde beeld M Bowen Er was mogelijk reeds sprake van micro-invasieve groei (P A 2483/1953, P A Lab Ziekenhuis Zuidwal, Den Haag)

Zij werd behandeld met rontgencontact en radium bestraling Macroscopisch leek het resultaat bevredigend te worden periaanaal en in de bilplooien waren nog enige niet geepithelialiseerde plekjes zichtbaar Wel breidde de aandoening zich in de richting van de vulva verder uit Het lag in de bedoeling patiënte verder poliklinisch te behandelen, doch zij onttrok zich hieraan Zij had geen klachten meer

Drie maanden later bleek de aandoening zich nog verder in de vulvahuid te hebben uitgebreid In de rechter liesplooie was een boongrote ulcererende tumor zichtbaar, die pijnlijk was Deze werd geëxcedeerd P A (5178/1953) plaveiselcelcarcinoom met enige neiging tot verhoorning

Bij rectaal toucher bleek er onder het rectum slijmvlies een onregelmatige tumor palpabel, waarboven het slijmvlies bij rectoscopie bleek te bloeden en de indruk van granulatief weefsel wekte Hieruit werd een proefexcisie verricht P A (5495/1953) rectum slijmvlies, waaronder met name in de lymfevaten van de mucosa een niet verhoornend plaveiselcelcarcinoom Er werd nu een radicale lymfeklierexstirpatie volgens Baschet met aansluitend anus exstirpatie en bestraling van de huidlaesies overwogen

Bij operatie bleken de iliacale en diepe femorale klieren dermate vergroeid met de grote vaten, dat van radicaliteit geen sprake kon zijn, zodat van verder ingrijpen werd afgezien De verwijderde klieren bevatten alle plaveiselcelcarcinoom (P A 5546/1953) Vier weken later overleed patiënte aan een longembolie Bij obductie werden metastasen met plaveiselcelcarcinoom aangetroffen in de lymfeklieren van het bekken, naast de aorta, van het mediastinum, in de linker long en onder het rectumslijmvlies

(N B Deze patiënte werd door Houwert, Polano en Stehouwer beschreven (1954))

Patiënte 14:

Gemeente Ziekenhuis Zuidwal, 's Gravenhage
Archief no 1756/68

Tijdens een in 1968 uitgevoerde abortus curettage bij een 30 jarige vrouw, bleek het rechter labium majus een iets verheven, scherp begrensd, vlak wit plekje te vertonen met een doorsnede van 1½ cm, dat niet bloedde en beweeglijk was ten opzichte van de onderlaag Voorts was er in de rechter liesstreek een niet pijnlijke lymfeklier palpabel die vast verbonden was met de onderlaag

Een jaar tevoren had patiënte een excoisatie van de portio ondergaan wegens een plaveiselcelcarcinoom in situ (P A 2843/1966, 8433/1967 en 8603/1967)

Een proefexcisie van het suspecte vulvagebied toonde M Bowen zonder invasieve groei (P A 5591/1968)

Er werd een ruime locale excisie verricht, waarbij aan boven en onderzijde drie en aan weerskanten twee centimeter normaal uitzijnde huid mee werd verwijderd, evenals een dikke laag subcutis P A (6300/1968) M Bowen zonder invasieve groei De lymfeklier uit de lies toonde een chronische aspecifieke ontsteking zonder tekenen van maligniteit (P A 6286/1968) Zes jaar later bleek patiënte geen klachten of recidief van de vulva aandoening te hebben

Patiënte 15:

Academisch Ziekenhuis Leiden,
Dermatologische polikliniek no 69-2756
Gynaecologische kliniek Arch no 2 080 158

Een 73 jarige vrouw, die geen klachten had, vertoonde in 1969 sinds drie weken in de bilnaad een erosief ulcererend gebied met een doorsnede van vier centimeter en een gepigmenteerd

terde rand, links boven de anus bevond zich een hard gepigmenteerd tumortje, dat een verrucose aspect had, rechts onder de anus bestond een papuleus geerodeerd gebied; in het rechter labium majus bevond zich een gemacereerde guldengrote geïnfilterde rode verhevenheid, die met dikke witte schilfers was bedekt. De proefexcisies (4368/69 en 4177/69 P.A. Lab. Bronovo Ziekenhuis, Den Haag) werden door verschillende onderzoekers wisselend beoordeeld. condylomata acuminata of carcinoma in situ.

Onder eerstgenoemde diagnose werd patiënte gedemonstreerd op de dermatologen vergadering in Den Haag (zie N.T.v.G. 114, 1970, 1792). Hier werd algemeen de diagnose M. Bowen geopperd.

Ook de herhaalde multipele proefexcisies (P.A. Lab. A.Z.L. no. 11104/1969) toonden het beeld van M. Bowen.

Bij mycologisch onderzoek werd candida albicans gevonden, die met mycolog zalf werd behandeld. De M. Bowen werd behandeld met röntgen-bestraling. 25 KV, 15 mA, ongefilterd, 3000 R op 2 mm diepte in één keer toegediend.

Tijdens deze behandeling ontwikkelde zich een herpes simplex eruptie op de nates, die met 5 % iodo-dihydroxy-uridine in dimethylsulfoxide zalf werd behandeld.

Het virus werd aangetoond middels eikweek en proefdierenting.

In verband met het feit, dat de M. Bowen vaker gepaard zou gaan met andere neoplasmata, werd patiënte onder meer door de gynaecoloog onderzocht, deze vond een atrofische vagina en een portio stomp, die makkelijk bloedde.

Op de achterwand van de vagina werd een wit plekje gezien, dat als „leukoplakie” geduid werd.

Nadat cytologisch onderzoek bij herhaling klasse IV had aangetoond (C 50.100 en C 50 328) werd hieruit een proefbiopsie genomen: P.A. (552/1970) plaveiselcelcarcinoma in situ vaginae. Het colposcopisch beeld van de portio was eveneens suspect.

In narcose werden multipele vaginawand bipten verricht, die alle negatief waren.

Een microcurettement van de cervix stomp toonde bij revisie door ons een carcinoma in situ (oorspronkelijke uitslag: „onvoldoende materiaal voor diagnose”). Een bipt van de portio toonde dysplasie aan (Coupes 762/1970 I t/m VI).

Omdat een colpectomie gezien de leeftijd en algemene conditie niet aangewezen leek, werd patiënte behandeld met een radiumcylinder (gemiddelde dosis 2000 R op 5 mm.).

Zowel de vulva als vagina bleken bij nacontrole in 1973 géén afwijkingen te vertonen.

Patiënte 16:

Streekziekenhuis, Oranjeoord, Harlingen,

Afdeling dermatologie en gynaecologie.

Diaconessenhuis Leeuwarden, Afd. Radiologie

Een 86-jarige vrouw behandelde zich in 1958 reeds een jaar met dermatol en „zoete olie” wegens een pijnlijke en jeukende vulva-aandoening. Er bestond op het linker labium majus een klein ulcus; uit de rand hiervan werd een proefexcisie verricht: (P.A. 24945, P.A. Lab. Volksgezondheid, Friesland, Leeuwarden) M. Bowen. Zij kreeg röntgencontact bestraling. 6000 R; er ontstond een heftige exsudatieve reactie. Zij kwam niet meer ter controle. Een jaar later bestond er wederom een geulcereerd plekje op het linker labium majus, dat met chloramphenicol-, dimenformon- en vit. A zalven met succes werd behandeld.

In 1963 wendde zij zich wederom tot haar gynaecoloog wegens reeds jarenlang bestaande pruritus vulvae en opnieuw een open plekje aan de vulva, nu tevens gepaard gaande met een zwelling in de rechter lies. Er bestond een uitgebreide (niet histologisch bevestigde) „kraurosos vulvae” en op het rechter labium majus een op doorsnede circa 8 mm metende kratervormige tumor. Deze groeide tot circa 5 cm. in de vaginawand door en was erg pijnlijk. Uit een lymfeklierpakket in de rechter lies, dat gefixeerd zat aan de onderlaag, werd een proefexcisie verricht: (P.A. 62506) verhoornend plaveiselcelcarcinoom. Een proefexcisie uit

de tumor van het rechter labium (P A 62539) toonde eveneens plaveiselcelcarcinoom Zij kreeg rontgentherapie vulva totale huiddosis 1500 R en beide liesvelden totale huiddosis 1200 R Hoewel de aandoening hierna niet genas, had patiente weinig klachten De algemene conditie werd slechter en patiente overleed ongeveer een jaar later, obductie werd niet verricht

Patiënte 17: Algemeen Provinciaal, Stads- en Academisch Ziekenhuis, Groningen
Vrouwenkliniek, archief no 423/1970

Een 68 jarige vrouw werd elders sinds 14 jaar bestraald wegens multipale M Bowen plekken op de huid van buik en linker dij, welke plaatselijk overgingen in plaveiselcelcarcinoom In 1961 werd zij elders bestraald wegens een als M Bowen geduide aandoening van het rechter labium majus (3000 R)

Negen jaar later klaagde zij weer over jeuk en was op het rechter labium majus en minus een onregelmatige rijksdaaldergrote oranje rode fluweelachtige iets verheven plek zichtbaar, die goed verschuifbaar was t o v het onderliggend weefsel

In de rechter lies waren enige hazelnootgrote vaste mobiele kliertjes palpabel Een proefexcisie van de vulva toonde M Bowen, plaatselijk overgaand in infiltratief plaveiselcelcarcinoom (P A Lab voor de Volksgezondheid in Friesland, Leeuwarden, nr T 127333/1970)

Er werd een radicale vulvectomie (zonder lymfadenectomie) verricht, P A (70 5745 P A Lab Universiteit Groningen) plaatselijk (rechter labium) oppervlakkig groeiend plaveiselcelcarcinoom Sneevlakken tumorvrij In 1971 werden op de linker arm en borst nog nieuwe M Bowen plekkjes bestraald Tot 1974 had patiente geen recidief van de vulvastreek

Patiënte 18: Andreas Ziekenhuis, Amsterdam, afd Gyn

Een 37 jarige vrouw wendde zich in 1966 tot de dermatoloog wegens reeds jarenlang bestaande vulvaire jeuk

Op de labia majora en commissura posterior was een onscherp begrensd wit huidgebied zichtbaar, dat hyperkeratotisch en iets verheven was ten opzichte van de omgevende normale huid

De lymfeklieren waren niet vergroot

Een proefexcisie toonde M Bowen

Er werd een eenvoudige vulvectomie verricht

P A (T 2911-66, P A Lab Universiteit van Amsterdam) M Bowen, invasieve groei niet aantoonbaar Sneevlakken niet vrij

Een jaar later werd een conisatie verricht wegens een plaveiselcelcarcinooma in situ van de cervix (P A 7434-67, P A Lab Universiteit van Amsterdam)

Tot 1974 is patiente vrij van klachten en recidief

Patiënte 19: Juliana Streek Ziekenhuis Zaandam,
Archief nr 6422/1968

Een 57 jarige vrouw klaagt sinds enige weken over een hardnekkige jeuk aan de vulva Het linker labium minus toont een scherp begrensde, onregelmatige tot 3 mm verdikte, verruilde verhevenheid Er wordt een excisie biopsie van 37 x 7 mm met een diepte van 4 mm verricht P A (T 9005-68, P A Lab Universiteit van Amsterdam) M Bowen, invasieve groei niet aantoonbaar

Het is dubieus of de aandoening compleet verwijderd is

Desondanks heeft patiente 5 jaar later geen klachten en zijn er geen aanwijzingen voor een recidief

Een 55 jarige patiënte werd in november 1955 opgenomen voor een bestraling na een ablatio mammae wegens een scirrhus carcinoom met okselkliermetastasen

Zij bleek op het linker labium minus een geïndureerde, papillomateuze, hyperkeratotische plek te hebben, die in het midden wit was

Reeds geruime tijd was zij onder behandeling van een gynaecoloog wegens „condylomata acuminata en verrucae vulvae et vaginae” Er waren irrigaties voorgeschreven

In april 1956 werd een excisie biopsie van 3 x 2 cm verricht P A (P 90963, Centraal P A Lab Rotterdam) M Bowen

Patiënte overleed 8 maanden later zonder aanvullende therapie aan de complicaties van een femurfractuur, waarvoor geen metastasen verantwoordelijk konden worden gesteld bij röntgenologisch onderzoek Obductie werd niet verricht

Patiënte 21:

Wilhelmina Gasthuis, Amsterdam
Vrouwenklinik, archief no 67-150

Een 79 jarige vrouw wendde zich in december 1966 tot haar huisarts wegens een jeukende en pijnlijke zwelling van de vulva, waaruit eenmaal bloedverlies was opgetreden

Tevens klaagde zij over een branderig gevoel bij het urineren

Twee jaar tevoren was haar linker borst geamputeerd wegens een carcinoom

Zij werd behandeld met oestrioltabletten en hydrocortison zalf Toen dit haar na 3 maanden niet baatte werd zij naar een gynaecoloog verwezen deze vond een witte verhevenheid van de labia minora en clitoris, waarvan een afstrijke en een proefexcisie werden genomen

In de liezen waren beiderzijds enige vaste doch mobiele lymfeklieren palpabel Het uitstrijke bevatte maligne cellen (N 67 1105- P A Lab Ziekenhuis Noord, Amsterdam) De proefexcisie toonde M Bowen, zonder invasieve groei (N 67 1099 P A Lab Ziekenhuis Noord) In hernieuwde afstrijkjes (67/1276 P A Lab Universiteit Amsterdam) werden enkele zeer verdachte cellen waargenomen, doch een ander preparaat (67/1435) bevatte te weinig materiaal voor beoordeling Een huidstans van het voorhoofd, waar een rond schilferend plekje met korstvorming bestond, toonde een keratosis senilis aan (P A T 2401 67) Dit gebied werd bestraald De G T T verliep gestoord 88 143-133-161 169 172, evenals een dagcurve 159-163-138

Zij kreeg een suikervrij dieet

Aangezien de liesklieren suspect leken werd een lymfeklier uit de linker lies verwijderd P A plaveiselcelcarcinoom (T 2533-67)

Naast een intra epitheeliaal carcinoom moest dus ook plaatselijk reeds een infiltratief plaveiselcelcarcinoom aanwezig zijn

Derhalve werd een radicale vulvectomie met lymfadenectomie verricht P A (T 2693 67) plaatselijk een infiltratief groeiend plaveiselcelcarcinoom

In de nog aanwezige epitheelbekleding kenmerken van M Bowen

In de coupes uit het resectie vlak van de vaginawand werd naast een enkel plekje infiltratief plaveiselcelcarcinoom hoofdzakelijk M Bowen aangetroffen

Een lymfeklier links inguinaal toonde een metastase van een hoornparelvormend plaveiselcelcarcinoom

Er was dus zeker tumorweefsel in het vaginale resectievlak achtergebleven, zij het dat dit grotendeels van intra epitheeliale aard was De wondgenezing verliep deels per secundum

Een maand na onslag was een suspect bleker plekje links bij de introitus vaginae zichtbaar

Een proefbiopsie (T 4765-67) toonde M Bowen zonder invasieve groei Dit gebied werd met radium bestraald ter plaatse van het operatietekken werd 6000 Rad op 1/2 cm diepte toegediend

Vijf maanden later werd zij opgenomen met een ontstekingsinfiltraat van de introitus vaginae, dat overging op beide nates en met conservatieve therapie genas
Acht maanden later werd zij nogmaals opgenomen wegens een abcesje in de linker lies in het litteken van de vulvectomie en erysipelas van het linker onderbeen
Er waren toen geen tekenen van een recidief van de vulva
Een jaar later overleed zij aan een recidief in de liesstreek links

Patiënte 22:

Daniel den Hoed Kliniek, Rotterdam,
Arch no 62/2339
Antoni van Leeuwenhoekhuis, Amsterdam
Arch no 66/196

In 1964 werd bij een 48 jarige vrouw een scherp begrensde rode oppervlakkige aandoening gezien van beide labia minora en clitoris, die bedekt was met witte plekjes en zich voortzette in de vagina Zij had geen klachten

Twee jaar tevoren (1962) was patiënte bestraald wegens een plaveiselcelcarcinoom van de cervix, stadium IIIB (P A Lab Med Faculteit, Rotterdam Z 84979) Een jaar tevoren (1963) was het distale deel van de vagina reeds opvallend rood en werd de diagnose carcinoma in situ overwogen Cytologische beoordeling was moeilijk Er werd aan een recidief gedacht Een biopsie (Z 103571) toonde toen granulocyten met atypisch epitheel zonder maligniteit In 1964 werden bij hernieuwd cytologisch onderzoek echter tumorcellen van het plaveiselceltype aangetroffen Nieuwe proefexcisies (ringbiopsie), (Z 115668) toonden aanvankelijk wederom plaatselijk atypisch epitheel, doch 2 maanden later (Z 118262) Bowenoid carcinoma in situ van het rechter labium minus, dikte tussen $\frac{1}{4}$ en $\frac{1}{2}$ mm Patiënte onttrok zich hierna aan verdere controle

In januari 1966 bleek zich een klein tumortje van 5 mm te hebben gevormd op de commissura posterior P A (coupes helaas niet te achterhalen) „polymorfe cellig ongedifferentieerd carcinoom”

De liesklieren waren niet vergroot Zij werd nu overgeplaatst naar het Antoni van Leeuwenhoekhuis, waar nieuwe proefexcisies werden genomen van de labia en introitus vaginae P A (L 36774 P A Lab Antoni van Leeuwenhoekhuis) Bowenoid carcinoma in situ De G T T was gestoord 98-141 177-146-83 77

In de hoop dat de diagnose carcinoma in situ juist was werd een vulvectomie en colpectomie verricht met medenemen van het distale urethra gedeelte P A (L 36774) deels invasief groeiend plaveiselcelcarcinoom in vulva, vagina en urethra, deels (Bowenoid) carcinoma in situ van de vulva Het resectievlak van de vaginatop is niet vrij

Het postoperatief beloop was ongestoord

Twee maanden later werden de lymfeklieren in de lies vergroot en ontstond er een tumortje bij de urethra Een punctie uit beide plaatsen toonde tumorcellen aan Op de thorax-foto waren longmetastasen zichtbaar, zodat van nabestraling werd afgezien Zij werd met mitoxine behandeld Weer enige maanden later werd een klier links in de hals en een recidief in het vulvagebied bestraald Een jaar na de operatie overleed zij t g v cachexie en dyspnoe

Bij obductie werd een plaveiselcelcarcinoom gevonden in het kleine bekken, doorgroeiend in rectum, blaas en perineum Er waren uitgebreide metastasen in de lymfeklieren van het kleine bekken, para-aortaal, in de leverhilus en tracheo-bronchiaal

Er bestond een carcinosis peritonei Haematogene metastasen in lever en longen Ingroei van tumorweefsel in de vena cava inferior, rechter ureter en in het rechter pyelum met hydronefrose van de rechter nier

Patiënte 23

Antoni van Leeuwenhoekhuis, Amsterdam,
Arch no 64/1230

Een 70 jarige vrouw klaagde reeds 10 jaar over vulvaire jeuk. De laatste maanden had zij enige pijnlijke zwellingen aan de vulva opgemerkt. Op beide labia majora bestond een iets verheven papillomateus deels erosief huidgebied, dat rechts tot vlak bij de anus reikte. Deze gebieden waren deels met witte huidschilfers bedekt. Een proefexcisie toonde M. Bowen (16216A, P.A. Lab. G.G.D. Haarlem). Patiënte werd 2 maanden later voor behandeling van de vulva verwezen naar het Antoni van Leeuwenhoekhuis, alwaar tevens een plaveiselcelcarcinoom van de cervix, stadium IIA werd gevonden (35548 P.A. Lab. Antoni van Leeuwenhoekhuis).

De vaginawand werd geheel opgevuld met een makkelijk bloedende ulcererende tumor, die op de vaginawand overging in een zeer oppervlakkig „verruceus” beslag.

Besloten werd eerst het cervixcarcinoom radiologisch te behandelen en hierna alsnog een vulvectomie te verrichten.

Na deze radiotherapie bleek zich echter een tumortje onder de urethramond met uitbreiding op de vaginawand gevormd te hebben. Deze als metastase van het cervixcarcinoom geduide tumor werd eerst bestraald. Van een vulvectomie werd afgezien, temeer daar het vulva proces stationair bleef. Bij controle bleek de tumormetastase in de introitus desondanks groter te worden. Enige maanden nadien overleed patiënte waarschijnlijk door tumor of metastasen van het cervixcarcinoom. Obductie werd niet verricht.

Patiënte 24.

Ziekenhuis „Ziekenzorg”, Enschede
Arch no 49093/1966

Een 72 jarige vrouw wendde zich wegens bloedverlies per vaginam tot een gynaecoloog. Op beide labia majora was een geïndureerd verheven erosief gebied zichtbaar met een doorsnede van 3 cm, dat verschuifbaar was ten opzichte van het onderliggende weefsel. Het linker labium bood duidelijk een geringere verdenking t.o.v. kwaadaardigheid dan het rechter labium. De regionale lymfeklieren waren niet vergroot.

Uit beide labia werd een biopsie verricht (106181, P.A. Streeklaboratorium te Enschede) het linker labium toonde M. Bowen, het rechter invasief plaveiselcelcarcinoom.

Er werd een radicale vulvectomie verricht P.A. (106581).

Het bovenste deel van het linker labium toonde M. Bowen. Het middelste deel van het rechter labium een verhoornend plaveiselcelcarcinoom. De sneevlakken waren vrij. Op de rechter onderarm werd gelijktijdig een keratosis senilis verwijderd.

In tweede zitting werd een regionale lymfadenectomie verricht. De klieren bleken vrij van tumor.

Acht jaar later was patiënte vrij van klachten en recidief.

Patiënte 25

R.K. Ziekenhuis, Hengelo,
Arch no 20482

In 1960 onderging een 56 jarige diabetica een rechtszijdige hemivulvectomie met dubbelzijdige lymfadenectomie wegens een verhoornend plaveiselcelcarcinoom ter plaatse van de rechter glandula Bartholini. De tumor benaderde plaatselijk de sneevlakken tot op slechts korte afstand (T 37068 Path. Anat. Streeklaboratorium Enschede). Of er tevens sprake was van M. Bowen viel niet uit te maken, omdat het bekleedend epitheel grotendeels ontbrak.

In de liesklieren werden geen metastasen aangetroffen (T 37961). Bij nacontrole bleek zich aan de binnenzijde van het labium minus links een afwrijfbaar epitheelbeslag te bevinden, dat vier jaar later overging in een tumortje. Cytologisch onderzoek (T 74422), geprikkelde plaveiselcellen uit diepere lagen. Geen duidelijk voor maligniteit verdachte cellen.

Een jaar later was het tumortje overgegaan in een klein ulcus. Patiënte onttrok zich hierna aan verdere controle

In 1968 bleek er op de uitmondingsplaats van de linker glandula Bartholini een wit ulcus te bestaan, dat sinds 2 jaar pijnlijk was. Bij cytologisch onderzoek van dit ulcus werden geen voor maligniteit verdachte cellen aangetoond (145263). Een proefexcisie toonde M. Bowen zonder invasieve groei (T 133449). Er werd een locale excisie van $3\frac{1}{2} \times 1\frac{1}{2}$ cm verricht P.A. (T 134178) M. Bowen, zonder invasieve groei, sneevlakken waarschijnlijk niet vrij. In 1970 toonde het resterende deel van het labium minus links na een periode van epitheel-schilfering een suspect tumortje; het resterende deel van het linker labium minus en het praeputium werden geëxideerd (7×3 cm.)

P.A. (T 182639) M. Bowen zonder invasieve groei, sneevlakken vrij. In augustus 1973 waren op het resterende deel van het rechter labium majus enkele voor M. Bowen verdachte plekjes zichtbaar. Patiënte komt nu regelmatig voor controle op het spreekuur.

Patiënte 26:

Zuider Ziekenhuis, Rotterdam
Dijkzigt Ziekenhuis, Rotterdam, afd. neurologie
Status-archief nr. 68905.

Een 61 jarige vrouw, die in 1962 op de interne afdeling ter observatie is opgenomen wegens angineuze pijnen en hypertensie, blijkt sinds drie jaar door een dermatoloog met een schudsel te worden behandeld wegens een pijnlijke aandoening van de vulva, die haar een branderig gevoel bij de mictie bezorgt.

Het rechter labium majus en minus blijken over een gebied van 3 bij 2 cm een papillomateuze licht ulcererende witte verhevenheid te vertonen. In de liezen zijn beiderzijds enige vaste kleine lymfeklierjes palpabel.

Een proefexcisie (T 83196, P.A. Lab. R'dam) toont M. Bowen zonder invasieve groei.

15 Dagen later verlaat patiënte tegen advies het ziekenhuis. De uitslag M. Bowen vulvae wordt aan haar huidarts opgezonden. Verdere gegevens over diens behandeling waren door zijn overlijden helaas niet te achterhalen.

In 1966 overleed patiënte aan een cerebrovasculair accident. In het obductieverslag (sectie nr. 17540-6-6-1966, Dijkzigt Ziekenhuis Rotterdam) worden althans macroscopisch géén afwijkingen van de vulva vermeld. Microscopisch onderzoek van de vulva vond niet plaats.

Patiënte 27:

Holy Ziekenhuis, Vlaardingen

Een 39 jarige vrouw werd in 1972 naar de dermatoloog verwezen wegens pruritus vulvae en een zwelling van de vulva, die een jaar zou bestaan. Er was een monilia vulvitis. De commissura posterior toonde een suspect wit tot gelig papillomateus ulcus. Een proefexcisie toonde M. Bowen (7774-72 P.A. Lab. S.S.D.Z. Delft). De liesklieren waren niet palpabel. In eerste instantie werd een ruime locale excisie ($6 \times 4 \times 2$ cm) verricht met meerdere proefexcisies van de normale omgevende huid. P.A. (10951-72) M. Bowen met zeer lokaal micro-invasieve groei. De sneevlakken waren vrij. De bipten uit de omgevende normale huid toonden enige acanthose en parakeratose zonder tekenen van maligniteit. Enige maanden later werd een dubbelzijdige regionale lymfadenectomie verricht. Bij histologisch onderzoek werd in de lymfeklieren geen tumor aangetoond. Cytologisch onderzoek van een „erosieve” portio toonde een klasse IV aan. In multiële proefbipten werd een carcinoma in situ van de cervix aangetroffen (P.A. 7774-72). Vier maanden later werd een abdominale uterus exstirpatie verricht. P.A. (4437/73) Carcinoma in situ cervicis zonder tekenen van invasieve groei. Een jaar later had patiënte geen klachten en was geen recidief aantoonbaar.

Een 39 jarige vrouw, die reeds 8 jaar „de pil” gebruikte verzocht in 1972 een sterilisatie. 8 Jaar tevoren was elders een benigne papilloom van de portio verwijderd en 4 jaar eerder waren elders multipele als „condylomata acuminata” geduide tumortjes van de vulva diathermisch verwijderd. Histologisch onderzoek hiervan had niet plaatsgevonden. Ook nu waren op de labia majora meerdere wratachtige verhevenheden zichtbaar, waarvan één er verdacht uitzag. Er bestond een trichomonasinfectie. Na behandeling hiervan werd een vaginale tubaligatie verricht, waarbij tevens enige grotere vulva tumortjes werden verwijderd. P.A. (72.8776, P.A. Lab. Gemeente Ziekenhuis, Arnhem) papilloma vulvae met locale atypie en veel mitosen. Naar aanleiding hiervan werden nu ook de andere vulvatumortjes geëxideerd. P.A. (72.10795) plaveiselcelcarcinoom met in de omgevende epitheelbekleding een Bowenoid carcinoom in situ. In de rechter liesstreek was nu een vast klierpakket palpabel. Er werd een radicale vulvectomie met lymfadenectomie verricht: P.A. (73.136) Bowenoid carcinoom in situ met plaatselijk een aanduiding van micro-invasieve groei. In de lymfeklieren werd geen tumorweefsel aangetroffen. Een jaar na de ingreep had patiënte geen recidief. Deze patiënte adstrueert de noodzaak dat elke „verruca” of „condyloma” van de vulva histologisch onderzocht dient te worden (Basset e.a. 1972).

Patiënte 29:

Daniel den Hoed Kliniek, Rotterdam,
Archief no 65/920

Een 60 jarige vrouw wendde zich tot een huidarts wegens een branderig gevoel bij het urineren. Zij had reeds 4 jaar lang een zwelling van de vulva opgemerkt. Als jong meisje was zij wegens lues met neo-salvarsan behandeld. Een kind was overleden aan lues congenita. Aan het rechter labium majus bestond een matig scherp begrensd oneffen wit verruceus geïndureerd gebied. De regionale lymfeklieren waren niet vergoot. Een proefexcisie toonde M. Bowen (T 101341 P.A. Lab. Dijkzigt Ziekenhuis, Rotterdam). De lues reacties waren als volgt: Reiter $\frac{1}{4}$; W.A. $\frac{1}{4}$; Meinecke +. Een glucose-dagcurve toonde een gestoord beloop. Er werd een radicale vulvectomie verricht omdat het een carcinoom in situ betrof zonder vergroting van de regionale lymfeklieren. P.A. (Z 125799) M. Bowen, zonder tekenen van invasieve groei, sneevlakken vrij. Acht jaar later had patiënte geen klachten of recidief.

Patiënte 30:

St. Radboud Ziekenhuis, Nijmegen
Vrouwenklinik, archief no 16618

Een 58 jarige patiënte werd in 1969 door de radioloog verwezen wegens een bij haar op grond van proefexcisies door de dermatoloog gestelde diagnose „plaveiselcelcarcinoom niet uit te sluiten”. De huidarts had haar om psychologische redenen voor radiotherapie verwezen, omdat hij vreesde dat een chirurgische therapie door patiënte niet zou worden gaccepteerd. Zij had reeds 25 jaar een hardnekkige pruritus vulvae. Sinds 1958 was zij hiervoor door verschillende dermatologen en gynaecologen onderzocht en behandeld zonder noemenswaardige verlichting van haar klachten. In 1958 bestonden er op condylomata gelijkende tumortjes van de vulva. Een excisie-biopsie hiervan (4336 P.A. Lab. Universiteit Nijmegen) toonde hyperkeratose, parakeratose, acanthose en spongiose. Het stratum spinosum en basale toonde een opvallende mitosen-frequentie met atypie en beginnende hoornparels. In het stratum reticulare was een plasmocellulair ontstekingsinfiltraat. Gezien de voor maligniteit verdachte structuren werd controle wenselijk geacht. Na controle gedurende 11 jaar deed haar klachten niet afnemen ondanks een arsenaal aan zalven, waaronder corticosteroiden. In 1969 werd nogmaals een proefexcisie verricht, omdat

patiente nu ook een etterige en bloederige afscheiding en pijn aan het rechter labium bemerkte, de behandelende dermatoloog kon hierin een beginnend invasief groeiend palveiselcelcarcinoom niet uitsluiten

Patiënte toonde toen aan het rechter labium minus een harde niet pijnlijke kersgrote ulcererende niet bloedende tumor, die goed was af te grenzen

Op het perineum waren verspreid enige hanekamachtige vormsels. Het multifocaal karakter van het proces leek overduidelijk. Behoudens een kleine vaste hazelnootgrote lymfeklier links inguinaal, die niet vergroeid was met huid of onderlaag, waren geen lymfeklieren palpabel. Een proefexcisie uit het rechter labium minus toonde M. Bowen (49425 P.A. Lab Universiteit Nijmegen). Het hanekamachtige vormsel bleek een condyloma acuminatum. Ofschoon de familie- en obstetrische anamnese geen aanwijzingen hiervoor gaven, vertoonde de G.T.T. een gestoord beloop 100-227-240-280-220.

Omdat bij seriecoupes van de proefexcisies geen infiltratieve groei werd gezien, werd volstaan met een radicale vulvectomie en exstirpatie van de lymfeklier links uit de lies P.A. (49492). Morbus Bowen met beginnende invasieve groei (rechts), links epitheelatypie. De sneevlakken waren vrij. De lymfeklier toonde geen tumorcellen.

Na 5 jaar had patiënte noch klachten, noch een recidief.

Bewerking casuïstiek

Leeftijd.

De gemiddelde leeftijd op het tijdstip van de histologisch geverifieerde diagnose bedroeg 53 jaar. De jongste patiënte was 24 jaar, de oudste 86 jaar. De verdeling naar decennia was als volgt:

Leeftijd	Aantal patiënten:
20 - 29 jaar	1
30 - 39 jaar	7
40 - 49 jaar	5
50 - 59 jaar	6
60 - 69 jaar	5
70 - 79 jaar	5
80 - 89 jaar	1

De door ons gevonden gemiddelde leeftijd is weliswaar hoger dan Abell en Gosling (1961) en Knight (1943) vermelden (43, resp. 48 jaar) doch ligt duidelijk lager dan die voor het vulvacarcinoom (60 jaar). Dit leeftijdsverschil tussen patiënten met M. Bowen en patiënten met invasief groeiend vulvacarcinoom komt nog duidelijker tot uiting, wanneer men het aantal patiënten onder en boven het 60e jaar met elkaar vergelijkt.

Bijna 2/3 deel van onze patiënten (19/30) met M. Bowen van de vulva is jonger dan 60 jaar. Voor het vulvacarcinoom vond Geling (1966), dat slechts 1/4 deel van de patiënten (45/177) jonger was dan 60 jaar.

Pariteit.

Green e.a. (1958) vonden in hun groep patiënten met vulvacarcinoom een hoger percentage nulliparae, dan op grond van de bevolkingsgegevens verondersteld mocht worden.

Van 26 van onze patiënten was de pariteit bekend. Hieronder waren 6 nulliparae. Uitgaande van de veronderstelling, dat de ongehuwde staat en kinderloze huwelijken in Nederland verantwoordelijk zijn voor $\pm 20\%$ nullipariteit zijn er geen aanwijzingen in onze groep patiënten, dat nullipariteit zou predisponeren voor M. Bowen van de vulva.

Menopauze leeftijd.

Green e.a. (1958) veronderstelden, dat een late menarche en vroege menopauze leeftijd als uiting van een afwijkende endocriene constitutie zouden predisponeren tot vulvacarcinoom.

Van 11 patiënten was de menarche leeftijd bekend. Deze was gemiddeld 13 jaar. Van 9 patiënten was de menopauze leeftijd bekend. Deze was gemiddeld

50 jaar Deze getallen komen overeen met de gemiddelde menarche en menopauze leeftijd in Nederland

Voor de M Bowen van de vulva lijkt geen afwijkende endocriene constitutie in de zin zoals Green dit veronderstelde verantwoordelijk

Operatieve Gynaecologische anamnese.

Bij twee patienten werden wegens myomen operaties aan de uterus verricht
Vijf patienten werden voorheen operatief behandeld wegens adnexafwijkingen vier maal wegens een chronische adnexitis, eenmaal wegens een extra-uteriene graviditeit Onder het hoofdstuk „andere maligne neoplasmata” (pag 89) zal nader worden ingegaan op de gynaecologische maligne tumoren

Klachten.

Bij vier patienten werd de aandoening bij toeval ontdekt, zonder dat er klachten werden geuit Bij drie van deze vier werd de diagnose gesteld bij nacontrole wegens een carcinoom van de tractus genitalis Tweemaal betrof het patienten, die gecontroleerd werden na bestraling wegens een cervixcarcinoom

Bij een patiente werd de diagnose gesteld bij nacontrole na een hemivulvectomy wegens een plaveiselcelcarcinoom van de glandula Bartholini

Bij de vierde patiente werd de aandoening bij toeval ontdekt bij een abortus-curettag

Naar frequentie van voorkomen waren de klachten als volgt verdeeld

pruritus vulvae 20 patienten (bij 13 hiervan tevens zwelling)

zwelling 15 patienten

pijn 8 patienten

fluor 5 patienten

bloedverlies 5 patienten

mictieklachten 5 patienten

dyspareunie 1 patiente

Bij een patiente kwamen dus veelal meerdere klachten gelijktijdig voor (zie tabel pag 83)

„Patients delay”.

Onder „patients delay” verstaan we de periode, die gelegen is tussen het begin van de klachten en het raadplegen van een medicus door de patiente

Bij 14 patienten was er in dit opzicht sprake van een verzuimde tijd Bij vier daarvan bedroeg dit slechts een periode van enige weken, bij de overige 10 patienten varieerde de verzuimde tijd echter van 1 tot 10 jaar, met een gemiddelde periode van vier jaar

Deze gemiddelde tijdsduur van vier jaar komt overeen met die welke Abell en Goshing (1961) vonden Het percentage met dit verzuim is in onze groep echter kleiner (33 % — 10 van de 30) dan bij genoemde auteurs (\pm 60 % — 15 van de 24 patienten)

„Doctors delay”

Hieronder verstaan we de periode gelegen tussen het consult van de patiënte en het stellen van de diagnose. Of en zo ja in welke mate er sprake was van „doctors delay” was bij alle patiënten uit de gegevens op te maken. Bij tien patiënten was er sprake van een verlate diagnose:

Bij 2 patiënten betrof dit een periode van slechts enige weken tot maanden.

Bij 8 patiënten een periode van meerdere jaren.

Bij 2 patiënten betrof het de huisarts.

KLACHTEN							
Pat no	Jeuk	Bloeding	Zwelling	Pijn	Fluor	Mictre klachten	Geén klachten
1	+				+		
2	+		+	+			
3	+		+				
4	+		+		+		
5							+
6	+		+				
7	+			+		+	
8	+	+	+				
9	+		+				
10	+		+				
11	+						
12				+			
13		+					
14							+
15			+				
16	+		+	+		+	
17	+						
18	+						
19	+						
20	+		+				
21	+	+	+	+	+	+	
22							+
23	+		+	+			
24		+					
25							+
26				+		+	
27	+		+				
28	+		+		+		
29			+			+	
30	+	+		+	+		

Bij 4 patienten de gynaecoloog

Bij 1 patiente de dermatoloog

Bij 3 patienten zowel de dermatoloog als de gynaecoloog

Aetiologie en pathogenese.

Radiotherapie.

Bij twee patienten had 2 jaar te voren bestraling plaatsgevonden wegens een cervixcarcinoom (resp stad IIA en IIIB)

Bij twee andere niet bestraalde patienten was een, resp 1 ½ jaar tevoren eveneens een cervixcarcinoom (in situ) gevonden, dat chirurgisch was behandeld

In feite is de groep patienten met een cervixcarcinoom in de anamnese te beperkt, om een antwoord te kunnen geven op de vraag of voorafgaande radiotherapie aetiologische betekenis heeft bij het ontstaan van M Bowen van de vulva. Aangezien er echter ook twee niet radiologisch behandelde patienten met cervixcarcinoom in de anamnese voorkomen en de strooistraling op de vulva slechts gering is, lijkt bestraling als oorzakelijke factor onwaarschijnlijk

Niet de bestraling, doch het multifocaal optreden van carcinoom in het epitheel van cervix, vagina en vulva bij M Bowen, vormt ons inziens een verklaring voor deze coincidentie (zie pag 26).

Venerische aandoeningen.

Anamnestic hadden twee patienten in het verleden aan lues geleden. Een van hen was ongeveer 40 jaar tevoren met neosalvarsen behandeld. De andere patiente was 20 jaar tevoren met penicilline behandeld. Bij niet meer dan twaalf patienten werd serologisch onderzoek op lues verricht in het kader van diagnostiek van de vulva-aandoening. Eenmaal werden positieve reacties gevonden.

De kans in deze groep van 30 patienten een patiente met lues in de anamnese aan te treffen is 1,7 %. De kans, dat geen enkele patiente met lues in de anamnese zou worden gevonden is 98,3 %. Het feit, dat er desondanks twee patienten met lues in de anamnese werden gevonden pleit voor een relatie tussen lues in de anamnese en ontwikkeling van M Bowen van de vulva.

Bij een patiente werd tijdens radiotherapie wegens M Bowen van de vulva een herpes simplex eruptie manifest. Zij bleek gelijktijdig met M. Bowen van de vulva ook een carcinoma in situ van de portio en vagina te hebben.

Arsenicum.

Behoudens bij een patiente, die wegens lues met neosalvarsen behandeld was, werden in de anamnese geen aanknopingspunten gevonden voor langdurige contacten met arsenicum bevattende stoffen. De anamnese blijkt in dit opzicht echter onbetrouwbaar (Graham, 1973). Op grond van het retrospectief karakter van ons onderzoek kon de arsenicumconcentratie histochemisch niet worden nagegaan bij onze patienten. Of arsenicum een co-factor vormt in de patho-

genese van de M Bowen van de vulva, kon in ons onderzoek niet beoordeeld worden

Macroscopisch aspect.

De M Bowen van de vulva bleek zich onder velerlei gedaanten te kunnen manifesteren

Bij 15 van onze 30 patienten was er overwegend sprake van een leukokeratische vorm een iets verheven, scherp begrensde plaque, die met grauwwitte schilfers is bedekt. In meer dan de helft van de gevallen werden deze door de clinicus als „leukoplakie” en twee maal als „kraurosis” beschreven

De term „leukoplakie” gebezigd als macroscopische beschrijving van een vulva-aandoening is verwarrend. terwijl hieronder voorheen verschillende pre-maligne vulva-aandoeningen in de zin van dysplasie werden verstaan, zou het beter zijn deze term hoogstens te bezigen als klinische aanduiding van een „witte plek” op de slijmvlies of overgangsgebieden van huid en slijmvlies (zie pag 23). Histologisch onderzoek kan slechts uitmaken welke aandoening, — die lang niet altijd pre-maligne behoeft te zijn —, hieraan ten grondslag ligt

Er was bij 6 van de 30 patienten macroscopisch sprake van erythroplasie een fel rode scherp begrensde ronde of ovale plek, met glanzend fluwelig oppervlak. De overige 9 patienten toonden een mengvorm van de leukokeratische vorm en de erythroplasie. Bij 9 patienten werd de aandoening tevens papillomateus, bij 6 patienten tevens verrucoseus genoemd. Bij drie patienten geleek de aandoening het meest op condylomata acuminata. Bij 14 patienten werden min of meer uitgebreide ulceraties aangetroffen

Het is verraderlijk, dat de aandoening veelal bij eerste inspectie op de clinicus beslist een goedaardige indruk maakte, terwijl de histologie hierna zeer verrassend een (pre-)maligne aandoening aan het licht bracht. Het gevonden „doctors delay” laat zich hierdoor grotendeels verklaren

Macroscopische localisatie van de aandoening.

Bij onderzoek werd de localisatie als volgt genoteerd

labia majora	16 patienten
labia minora	16 patienten
commissura posterior	8 patienten
peri-anaal	6 patienten
clitoris	5 patienten
perineum	5 patienten
intergluteale plooï	2 patienten (zie tabel pag 86)

12 Maal was de aandoening aan de labia dubbelzijdig. Meerdere malen was de vulva aanvankelijk slechts enkelzijdig aangedaan, terwijl de aandoening later ook aan de andere zijde van de vulva werd aangetroffen. De meest voorkomende localisatie t.w. de labia geldt ook voor het vulvacarcinoom

Diagnostiek.

Luesserologie.

Slechts bij 12 patiënten werd serologisch onderzoek naar lues verricht: dit viel 11 maal negatief uit. Eénmaal was de Wasserman reactie en Reiter-test positief, doch dit betrof een patiënte, die ongeveer 40 jaar tevoren behandeld was met neosalvarsan. Zij kreeg pre-operatief een zgn. „zekerheidskuur” met penicilline.

LOCALISATIE

Pat no	Lab Majus	Lab Minus	Clitoris	Perianaal comm post perneum	Links	Rechts	Dubbel- zijdig
1	+	+		+			+
2		+			+		
3	+	+		+			+
4			+				
5	+		+			+	
6	+			+ (na 7 jr)		+	
7			+				
8	+	+			+		
9		+		+ (1970)	+ (1970)	+ (1963)	+
10	+						+
11		+		+			+
12		+			+ (1967)	+ (1969)	+
13				+			+
14	+					+	
15	+			+		+	
16	+	+				+	
17	+	+				+	
18	+			+			+
19		+			+		
20		+			+		
21		+	+				+
22		+	+				+
23	+			+		+	
24	+						+
25		+			+		
26	+	+				+	
27				+			+
28	+						+
29	+					+	
30		+		+	+ (1959)	+ (1969)	+

Biopsie.

Bij alle patiënten werd de diagnose gesteld op grond van een proefbiopsie. In geen enkel geval werd op grond van het macroscopisch aspect alléén de diagnose M. Bowen vermoed.

De toluidine blauw proef van Collins (1966) en Richart (1963) werd slechts bij één patiënte verricht ten einde de incisieplaats van een vulvectomy te bepalen. Er bleek een duidelijke correlatie aanwezig tussen deze test en de histologische bevindingen van het operatiepreparaat: de sneevlakken waren vrij. Voor de plaatsbepaling van een biopsie werd deze proef niet gebruikt.

Radio-actief phosphor werd, evenmin als colpomicroscopie, gebruikt bij de plaatsbepaling van een biopsie.

Cytologie.

Bij vijf patiënten vonden wij herhaald exfoliatief cytologisch onderzoek van de vulva beschreven.

Drie maal betrof het patiënten bij wie de M. Bowen ook later in de vulvectomypreparaten beperkt bleef tot het intra-epidermale stadium. Elf maal werd bij hen een cytologisch onderzoek verricht. Vijf maal werd het preparaat als P III en éénmaal als P IV geclassificeerd. De overige vijf uitslagen luiden onverdacht ten aanzien van tumorcellen. In deze fout negatieve uitslagen waren de diepere cellagen onvoldoende vertegenwoordigd.

Ons inzien is de exfoliatieve cytologie onvoldoende betrouwbaar bij de diagnostiek van M. Bowen van de vulva, zelfs wanneer men het materiaal technisch op de meest zorgvuldige wijze heeft verkregen.

Interpretatie van de proefbiopsie.

Er waren 12 patiënten bij wie aansluitend aan de proefexcisie een gehele of gedeeltelijke vulvectomy werd verricht. Bij al deze 12 patiënten bleef de M. Bowen in de biopsie beperkt tot de intra-epitheliale fase. Bij vijf van hen bleek in het operatiepreparaat (4 maal vulvectomy; 1 maal ruime locale excisie) bij onderzoek middels seriecoupes reeds invasieve groei aanwezig te zijn: bij drie van hen betrof het nog slechts micro-invasieve groei; bij twee van hen gold het invasieve groei. De biopsie was bij hen afkomstig uit een gebied van de vulva, dat grensde aan een gebied, waarin reeds invasieve groei aanwezig was of ver van de biopsieplaats vond reeds invasieve groei plaats.

Bij 7 van de 12 patiënten bleek de M. Bowen ook in het operatiepreparaat (5 maal vulvectomy; 2 maal locale excisie) slechts beperkt te zijn tot de intra-epitheliale fase.

De gemiddelde leeftijd van de vijf patiënten uit de groep met invasieve groei was 4 jaar hoger (52), dan die van de zeven overige patiënten, bij wie ook in het operatiepreparaat géén invasieve groei werd aangetoond (48 jaar).

Uit de waarneming, dat de aandoening bij bijna de helft van deze 12 patiënten in het operatiepreparaat in een verder voortgeschreden stadium bleek te ver-

keren, dan in de biopsie werd gevonden blijkt de noodzaak tot verdieping van de diagnostiek middels een meer uitgebreide excisie

Immers, indien invasieve groei wordt waargenomen, moet dit de therapeutische gedragslijn wezenlijk beïnvloeden

Follow-up.

De tijdsduur van de nacontroleperiode, van het moment af, dat de diagnose M Bowen was gesteld was als volgt

< 5 jaar	5 10 jaar	> 10 jaar
8	20	2

Van de 8 patienten, die korter dan 5 jaar werden gecontroleerd, was dit twee maal een gevolg van het feit, dat de diagnose eerst twee jaar geleden werd gesteld De overige 6 patienten waren allen binnen 5 jaar na het stellen van de diagnose overleden De doosoorzaak hield bij 5 van de 6 patienten verband met een gemetastaseerd vulvacarcinoom Eenmaal was er geen relatie met de vulva-aandoening deze patiente overleed aan de complicaties van een femur-fractuur

Beloop.

Het trage beloop van de M Bowen van de vulva was bij slechts drie patienten te evalueren bij wie tussen het tijdstip van de diagnose en de vulvectomie geruime tijd verliep

Weliswaar ontvingen juist de patienten bij wie we dit konden nagaan tussen-tijds radiotherapie, doch de aandoening bleef desondanks bestaan

Bij een patiente werd eerst 6½ jaar na de diagnose M Bowen een vulvectomie verricht, waarin bij zorgvuldig histologisch onderzoek geen invasieve groei werd waargenomen

Bij een patiente werd 9 jaar na de diagnose M Bowen een vulvectomie verricht in het preparaat was slechts zeer lokaal sprake van micro-invasieve groei

Bij een patiente werd 9 jaar na radiotherapie wegens M Bowen zeer plaatselijk over een oppervlak van slechts 2 cm invasieve groei tot 1½ cm diepte waargenomen Bij de laatstgenoemde patiente werd geen lymfadenectomie verricht Zij is nu vier jaar na de operatie zonder klachten of recidief

Bij een andere patiente bleek 5 jaar na bestraling wegens erythroplasie van Queyrat een vulvacarcinoom met lieskliermetastasen gevonden te worden, waaraan patiente overleed

Glucosetolerantie.

Door sommigen (Green e a , 1958 Lopes de la Osa Garcés, 1971) wordt aan diabetes mellitus een pathogenetische rol toegekend ten aanzien van het vulvacarcinoom

In de literatuur vonden wij de volgende percentages diabetes mellitus bij het vulvacarcinoom weergegeven:

Green e.a. (1958)	21/238	(8,8 %)
Macaffee (1962)	5/ 86	(5,8 %)
Geling (1966)	27/177	(15,8 %)
Shingleton (1970)	10/ 78	(12 %)
Kelly (1972)	10/164	(6,1 %)
Boutselis (1972)	16/100	(16 %)
Franklin e.a. (1972)	18/196	(9 %)
Lopes de la Osa Garcés (1972)	8/120	(6,6 %)
Krupp e.a. (1972)	22/120	(18 %)

Bij het carcinoma in situ van de vulva vonden Barclay en Collins (1963) bij 3 van de 21 patiënten tevens diabetes mellitus.

Bij 13 van onze 30 patiënten werd bij het stellen van de diagnose M. Bowen een onderzoek naar de glucose tolerantie verricht, zonder dat de familie- of obstetrische anamnese hiertoe speciaal altijd een indicatie vormde, in die zin, dat zij als potentiële diabetici zouden moeten worden beschouwd. Vijf maal was de orale G.T.T. ongestoord. Bij één van de patiënten, die een glucosurie vertoonde was er sprake van een grensgeval. Bij zeven van de 30 patiënten ($\pm 23\%$) was de G.T.T., beoordeeld aan de hand van de richtlijnen van de W.H.O. (Diabetes Mellitus, rep. ser. nr. 310), duidelijk gestoord.

Twee van hen waren reeds jaren als diabetica bekend en als zodanig met dieet en orale anti-diabetica behandeld.

Bij drie patiënten werd postoperatief ter bespoediging van de wondgenezing tijdelijk insuline toegediend.

De gemiddelde leeftijd van de 7 patiënten met een gestoorde G.T.T. bedroeg 60 jaar. De gemiddelde leeftijd van de patiënten met een normale G.T.T. bedroeg 47 jaar.

Wellicht speelt, zoals Franklin (1972) veronderstelde, de leeftijd een rol bij het aantoonbaar zijn van diabetes.

Andere maligne neoplasmata in de tractus genitalis of daarbuiten.

Bij 13 van de 30 patiënten ($\pm 43\%$) werd buiten de vulva een neoplasma of voorstadium hiervan aangetroffen: anamnestic bij 7 patiënten, coïncidenteel bij 2 patiënten en bij 4 patiënten nadat de diagnose M. Bowen vulvae werd gesteld.

Vijf van deze carcinomen ontwikkelden zich buiten de tractus genitalis. Bij twee patiënten betrof het een mammacarcinoom, dat twee jaar tevoren (pat. no. 21) respectievelijk gelijktijdig (pat. no. 20) werd aangetroffen. Bij een patiënte (no. 8) betrof het een oat-cell carcinoom in een oud T.B.C. litteken van de long, dat zich 8 jaar na de diagnose M. Bowen van de vulva manifesteerde.

Bij één patiënte (no. 17) bestonden reeds 5 jaar voordat de diagnose M. Bowen van de vulva werd gesteld multiële M. Bowen plekken op de buikhuid en linker dij, welke plaatselijk overgingen in plaveiselcelcarcinoom. Toen 9 jaar later een vulvectomie werd verricht, omdat bestraling geen genezing bracht, bleek er plaatselijk reeds sprake van invasieve groei.

Bij één patiënte (no. 6) werd 7 jaar na een radicale vulvectomie met lymfadenectomie wegens M. Bowen met invasieve groei periaanaal een plaveiselcelcarcinoom gevonden.

Bij 8 patiënten betrof het een **cervixcarcinoom**.

Stadium cervix carcinoom	Tijdstip diagnose cervixcarcinoom t.o.v. diagnosetijdstip M. Bowen	Leeftijd patiënte bij diagnose M. Bowen
Stadium 0	1 jaar tevoren	30 jaar
Stadium 0	1½ jaar tevoren	39 jaar
* Stadium 11 A	2 jaar tevoren	52 jaar
* Stadium 111 B	2 jaar tevoren	48 jaar
Stadium 0	gelijktijdig	73 jaar
Stadium 11 A	gelijktijdig	70 jaar
Stadium 0	4 maanden later	39 jaar
Stadium 0	1 jaar later	37 jaar

Het percentage ($\pm 27\%$) patiënten met M. Bowen van de vulva waarbij te enigerlei tijd tevens een cervixcarcinoom werd gevonden stemt overeen met het in de literatuur vermelde (Abell en Gosling, 1961).

Bij 2 patiënten (met * gemerkt) bestond naast de M. Bowen van de vulva niet alleen een cervixcarcinoom, doch tevens een vaginacarcinoom. Bij de patiënte met het cervixcarcinoom in situ was het vaginacarcinoom eveneens intra-epitheeliaal. Bij de patiënte met het cervixcarcinoom was het vaginacarcinoom tevens invasief; bij haar was er tevens sprake van een vulvacarcinoom op basis van M. Bowen van de vulva.

Vulvacarcinoom.

Bij 13 patiënten werd te enigerlei tijd naast M. Bowen van de vulva ook een invasief carcinoom van de vulva gediagnostiseerd.

Twaalf maal betrof het een plaveiselcelcarcinoom, één maal naast een plaveiselcelcarcinoom tevens een basaalcelcarcinoom.

In feite is niet exact na te gaan of al deze carcinomen zijn uitgegaan van een epitheelgebied, waarin reeds M. Bowen aanwezig was. Immers van het betreffende epitheelgebied met invasieve groei waren tevoren slechts bij 5 van de 13 patiënten proefexcisies (uitslag M. Bowen) bekend.

Toch menen wij te mogen aannemen, dat ook bij de overige 8 patiënten het vulvacarcinoom ontstaan is op basis van M. Bowen, omdat bij al deze patiënten

in de gebieden met invasieve groei nog kenmerken van M Bowen werden aangetroffen

Stadium vulvacarcinoom invasief of micro-invasief	Tijdstip diagnose vulva carcinoom t o v diagnose t i d s t i p M Bowen	Leeftijd patiënte bij diagnose M Bowen
Invasief	8 jaar tevoren	65 jaar
Microinvasief	Coincident	70 jaar
Microinvasief	Coincident	34 jaar
Invasief	Coincident	79 jaar
Invasief	Coincident	72 jaar
Microinvasief	Coincident	58 jaar
Invasief	Coincident	39 jaar
Invasief	Coincident	47 jaar
Invasief	1 resp 1 jaar later	62 jaar
Invasief	4 maanden later	59 jaar
Invasief	5 jaar later	86 jaar
Microinvasief	7 jaar later	67 jaar
Invasief	9 jaar later	59 jaar

Eenmaal werd de diagnose vulvacarcinoom 8 jaar voor de diagnose M Bowen gesteld Zeven maal werd de diagnose vulvacarcinoom gelijk met de diagnose M Bowen gesteld bij 3 patienten was er slechts micro-invasieve groei aantoonbaar

Vijf maal werd de diagnose vulvacarcinoom geruime tijd na de diagnose M Bowen gesteld

Twee patienten bij wie 4 maanden resp 2 jaar tevoren een cervixcarcinoom stadium 0 resp 111 B was vastgesteld bleken gelijktijdig met de diagnose M Bowen reeds micro-invasieve respectievelijk invasieve groei te vertonen

Wij vonden geen patienten die tevens een ovarium- of endometriumcarcinoom hadden (gehad)

Andere huidaandoeningen.

Herpes Simplex.

Tijdens Rontgenbestraling van de vulva werd bij een van de patienten een herpes simplex eruptie manifest (bevestigd middels viruskweek) Deze werd behandeld met 5 % iodo-dihydroxy-uridine (IDU) in DMSO zalf

Precancerosen.

Patienten met M Bowen zouden volgens Graham (1973) in meer dan 25 %

van de gevallen ook keratosis senilis vertonen. Een patiënte met een Bowen-carcinoom van de vulva toonde op de rechter onderarm een keratosis senilis van het Bowenoid type. Een patiënte met een Bowencarcinoom toonde gelijktijdig een keratosis senilis van het gelaat en een jaar later een intra-epidermaal carcinoom van het gelaat.

Bij een patiënte met een M. Bowen van de vulva bestond tevens een histologisch bevestigde lichen sclerosus et atrophicus, welke aandoening als precancerose in ruimere zin kan worden beschouwd.

Therapie.

Radiotherapie.

Bij 7 patiënten vond primair een radiologische behandeling plaats: 6 maal een röntgen-contact-bestraling en eenmaal een megavolt-bestraling. De dosering bedroeg in alle gevallen 3000 R, behoudens bij één patiënte bij wie 6000 R werd toegediend. Over de stralenkwaliteit waren meestal onvoldoende exacte informatie te verkrijgen.

Bij 5 patiënten bleek de aandoening aanvankelijk althans macroscopisch te verbeteren, doch trad na verloop van tijd op dezelfde plaats als de primaire localisatie een recidief op.

Vier van deze patiënten werden respectievelijk 3 maanden, 6½, 7 en 9 jaar later chirurgisch behandeld.

Bij de eerste patiënte bleek er drie maanden later een uitgebreid gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom te bestaan. Zij had zich aan verdere behandeling onttrokken.

Drie maal werd respectievelijk 6½, 7 en 9 jaar later een radicale vulvectomie verricht. Eenmaal verkeerde het proces nog geheel in de intra-epitheliale fase. Eenmaal was micro-invasieve groei 7 jaar later aantoonbaar. Eenmaal was 9 jaar later na de ingestelde radiotherapie invasieve groei tot een diepte van 1½ cm. aantoonbaar.

De vijfde patiënte overleed aan de gevolgen van een plaveiselcelcarcinoom nadat hiervoor eveneens 5 jaar na de diagnose M. Bowen radiotherapie was toegepast.

Bij twee patiënten bleek de ingestelde radiotherapie althans wat betreft de klachten en het macroscopisch aspect van de aandoening wel succesvol.

Bij een patiënte ontstond na 2 jaar een histologisch bevestigd „recidief” in het tegenovergestelde labium.

Een half jaar nadat ook deze plaats bestraald werd bleek in een controlebiopsie geen M. Bowen meer aantoonbaar.

Bij de andere met succes radiologisch behandelde patiënte werd echter geen controlebiopsie verricht om het resultaat van de therapie te kunnen beoordelen. De controletijd van beide met succes radiologisch behandelde patiënten bedraagt nu 6 respectievelijk 5 jaar.

Zonder therapie.

Bij vier patienten werd na de proefbiopsie geen therapie ingesteld

Bij een patiente werd de diagnose keratosis senilis gesteld en werd de aandoening door de gynaecoloog als „leukoplakie” geduid. Hoewel controle werd geadviseerd, onttrok patiente zich hieraan, omdat zij ook zeven jaar later geen klachten zou hebben. Wellicht heeft er bij deze patienten een spontane regressie van de aandoening plaats gevonden, welke tevens het symptoomloze verdere beloop zou kunnen verklaren.

Een patiente onttrok zich eveneens aan chirurgische therapie. Zij werd reeds jaren door een huidarts met een schudsel behandeld wegens pruritus vulvae. Follow up gegevens over haar verdere behandeling waren niet te verkrijgen wegens overlijden van de medicus. Patiente overleed 5 jaar later aan een apoplexie, zonder dat bij obductie een afwijking van de vulva werd vermeld. Microscopisch onderzoek hiervan vond niet plaats.

Een patiente, die reeds jarenlang door een huidarts wegens „condylomata” werd behandeld overleed 8 maanden na de biopsie aan de gevolgen van een femurfractuur. Zij werd tevoren bestraald na een mamma-amputatie wegens een scirrheus carcinoom.

Bij een patiente, die tevens lijdende was aan een cervixcarcinoom stadium 11 B werd voorlopig afgezien van therapie in verband met een in eerste instantie geplande radiotherapie voor het cervixcarcinoom. Ondanks deze radiotherapie ontwikkelde zich een vaginametastase, waarna patiente overleed.

Locale excisie.

Bij 8 patienten, bij wie de M. Bowen in de biopsie tot de intra epitheliale fase beperkt was, werd de aandoening primair middels een ruime locale excisie behandeld. De gemiddelde leeftijd was 55 jaar (spreiding van 24 tot 70 jaar). De follow-up periode lag bij 7 van hen tussen de 5 en 10 jaar. De aandoening varieerde in grootte van 1 cm diameter tot 4 x 4 cm. Bij zes patienten bleef de aandoening bij serie-coupe onderzoek beperkt tot de intra epitheliale fase. Bij twee patienten werd tevens reeds (micro-) invasieve groei gezien. In verband hiermede werd bij een van hen een lymfadenectomie verricht. De lymfeklieren toonden geen tumorcellen. Een recidief was aantoonbaar bij drie patienten respectievelijk na enige maanden, een jaar en twee jaar.

Bij een van hen trad zelfs twee maal een recidief op. Na aanvankelijke hernieuwde locale excisie werd in derde instantie een eenvoudige vulvectomie verricht, waarna zij zonder recidief bleef.

De tweede patiente bij wie een macroscopisch recidief optrad was aanvankelijk met diathermische excisie behandeld. Of de sneevlakken vrij waren was niet na te gaan. Wel bestond er in het preparaat reeds micro-invasieve groei. Zij werd een jaar later middels een hernieuwde excisie behandeld.

In dit tweede operatiepreparaat bleef de aandoening beperkt tot de intraepithe-

LOCALE EXCISIE ALS PRIMAIR THERAPIE

Pat no.	Leeftijd	Grootte van de aandoening	Sneevlakken	Follow-up	Recidief na?	(Micro) invasieve groei in preparaat	Therapie van recidief
2	24	1 cm. diameter	Niet vermeld	5 - 10 jaar	Géén	-	
14	30	1 cm. diameter	Vrij	10 jaar	Géén	- - -	
10	32	3 x 1 cm.	Vrij	5 - 10 jaar	1.1 maand 2.4 maand	—	1. Locale excisie 2. Vulvectomy
27	39	4 x 3 cm.	Vrij	2 jaar	Géén	+	- - -
5	52	1 cm. diameter	Vrij	5 - 10 jaar	Géén	-	
19	57	3½ x 1 cm.	Dubieus vrij	5 - 10 jaar	Géén	- - -	-
25	65	3½ x 2½ cm.	Niet vrij	5 - 10 jaar	2 jaar	- -	Locale excisie
8	70	4 x 1.7 cm. 3½ x 2 cm.	Niet vermeld	5 - 10 jaar	1 jaar	+	Locale excisie

liale fase Zij bleef hierna vrij van recidief Bij de derde patiente, die middels een locale excisie werd behandeld bleken de sneevlakken niet vrij Zij was acht jaren tevoren reeds middels een hemivulvectomie en lymfadenectomie behandeld voor een plaveiselcelcarcinoom van de gl Bartholini Na 2 jaar werd opnieuw, doch nu de gehele resterende vulvahuid verwijderd Zij heeft sindsdien geen recidief

Bij twee van de drie patienten was binnen een jaar na de locale excisie een „recidief” aantoonbaar, terwijl bij hen in eerste instantie de sneevlakken vrij waren Het lijkt waarschijnlijk, dat dit macroscopisch zichtbare „recidief” slechts schijnbaar een recidief was, dat reeds ten tijde van de primaire therapie aanwezig is geweest

Vulvectomie.

Bij zeven patienten werd als primaire therapie een eenvoudige (3 x) of radicale vulvectomie (4 x) verricht In de voorafgaande biopsien was bij hen slechts sprake van de intraepitheliale vorm van de M Bowen Bij drie van hen bleek in het vulvectomiepreparaat plaatselijk reeds sprake van (micro-) invasieve groei

Een van deze drie patienten met invasieve groei overleed binnen een half jaar aan een uitgebreid gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de cervix (met recidief in de vaginatop), vagina en vulva

De twee andere patienten zijn meer dan 5 jaar later klachtenvrij, met dien verstande, dat een van hen drie jaar na de vulvectomie een perinaal plaveiselcelcarcinoom op basis van M Bowen, toonde, dat met locale excisie werd behandeld Bij deze twee patienten, bleken in de verwijderde lymfeklier(en) geen tumorcellen aantoonbaar

Van de overige vier patienten, bij wie ook in het vulvectomiepreparaat de aandoening beperkt bleef tot de intra-epitheliale fase, hadden drie patienten 5 jaar na de vulvectomie geen recidief een van hen zelfs ondanks het feit, dat de sneevlakken niet vrij waren Bij de andere patiente werd een respectievelijk zeven jaar na de vulvectomie een periurethraal plaveiselcelcarcinoom geëxci-deerd

Vier patienten ondergingen in tweede instantie een vulvectomie zonder lymfadenectomie Drie van hen na mislukken van de reeds lang tevoren ingestelde radiotherapie en een wegens „recidief” na herhaalde locale excisies (2 x) Bij twee van hen werd plaatselijk invasieve groei in het vulvectomiepreparaat aangetroffen Drie van deze patienten waren 5 jaar na de operatie ingreep vrij van klachten en recidief Bij een van hen vond de vulvectomie eerst recent plaats

In het totaal traden bij 2 van deze 11 patienten die een vulvectomie hadden ondergaan recidieven op in de huid die grensde aan het geëxci-deerde huidgebied dat bij een vulvectomie gewoonlijk niet wordt verwijderd een maal

VULVECTOMIE ALS PRIMAIRE THERAPIE

Pat no	Leeftijd	Lymfadenectomie	Metastasen	Invasieve groei	Sneevlak	Grootte	Recidief	Follow-up	Eenvoudige of radicale vulvectomie
6	34	+	—	+	vrij	2½ x 3½ cm.	Na drie jaar invasief perianaal	> 10 jaar	radicale
18	37	—	—	—	niet vrij	„zeer groot”	Althans macroscopisch niet	8 jaar	eenvoudige
11	47	—	—	—	vrij	3½ cm.	—	5-10 jaar	eenvoudige
22	48	—	+	+	niet vrij	„zeer groot”	+	< ½ jaar †	radicale
30	58	1 klier	—	+	vrij	multipel	—	5 jaar	eenvoudige
				(micro-)					
29	60	—	—	—	vrij	ca. 3 x 3 cm.	—	8 jaar	radicale
7	62	—	—	—	vrij	multipel	Na 1 resp. 7 jaar invasief peri-urethraal.	5-10 jaar	radicale

VULVECTOMIE ALS SECUNDAIRE THERAPIE; (x = na mislukken irradiatie)

10	32	—	—	—	vrij	10 mm.	—	5-10 jaar	eenvoudige
1	45 x	—	—	—	vrij	zeer groot	—	< 1 jaar	radicale
17	68 x	—	—	+	vrij	2½ cm.	—	4 jaar	radicale
9	74 x	—	—	+	vrij	15 mm.	—	5 jaar	radicale

een peri-urethraal en een maal peri-anaal plaveiselcelcarcinoom. Het derde „recidief” is niet te wijten aan het feit dat de ingestelde therapie te gering was, doch aan reeds lang te voren bestaande cervix- en vaginacarcinoom.

Lymfadenectomie.

Bij negen patiënten werden een of meerdere lymfeklieren in het kader van de diagnostiek of therapie histologisch onderzocht. Bij twee van hen betrof het slechts een geïsoleerd voorkomende vergrote klier. In geen van beide gevallen werden in de klier tumorcellen gevonden.

Bij een patiënte bleef de M. Bowen beperkt tot de intra-epitheliale fase. Bij de andere patiënte was er reeds sprake van micro-invasieve groei op basis van M. Bowen. Bij zeven patiënten werden de oppervlakkige inguinale en femorale klieren beiderzijds onderzocht. Bij drie van hen bevatten de klieren tumorweefsel. In deze drie gevallen was er duidelijk sprake van meer dan micro-invasieve groei. Bij de vier overige patiënten bij wie de klieren geen tumorweefsel bevatten, was in alle gevallen in het operatiepreparaat toch reeds sprake van (micro) invasieve groei.

Pat	Aantal klieren	Klier met tumor	Vulva in situ	Vulva micro-invasief	Vulva invasieve groei
14	Eén klier	—	+		
30	Eén klier	—		+	
3	Regionale klieren	+			+
13	Regionale klieren	+			+
21	Regionale klieren	+			+
6	Regionale klieren	—			+
24	Regionale klieren	—			+
27	Regionale klieren	—		+	
28	Regionale klieren	—			+

Er waren vijf patiënten bij wie in de locale excisie of het vulvectomy preparaat (micro-) invasieve groei werd gevonden en een regionale lymfadenectomie achterwege bleef. Bij één van hen toonde een verdachte klier geen tumorcellen. Bij een andere patiënte ontstonden vier maanden later lieskliermetastasen. Zij had een vaginatop recidief na bestraling van een cervixcarcinoom, gepaard gaande met een vagina- en vulvacarcinoom. Bij de overige 4 patiënten, die allen langer dan 5 jaar na de vulvectomy werden gevolgd werden bij nacontrole géén voor metastasen verdachte lymfeklieren gevonden.

Van de 12 patiënten bij wie micro-invasieve groei (2 x) dan wel invasieve groei werd gevonden in het operatiepreparaat bleken slechts bij 3 patiënten positieve klieren gevonden te worden bij histologisch onderzoek of bij langdurige follow-up.

BOWENCARCINOOM.

Pat no.	Leeftijd	Histologie	Therapie	Metastasen lymfeklieren	Sneevlak	Recidief	Follow-up
3	47	Baso + plano cellulair	Radicale vulv- ectomie + lymfadenec- tomie	+	waarschijnlijk +	+	½ jaar †
21	79	Plano- cellulair	Radicale vulv- ectomie + lymfadenec- tomie	+	+	+	2 jaar †
24	72	Plano- cellulair	Radicale vulv- ectomie + lymfadenec- tomie	—	vrij	—	> 5 jaar
28	39	Plano- cellulair	Radicale vulv- ectomie + lymfadenec- tomie	—	vrij	—	2 jaar

BOWENCARCINOOM.

Bij vier patiënten werd gelijktijdig met de diagnose M. Bowen van de vulva tevens reeds invasieve groei in de proefexcisie(s) gevonden, waardoor de primaire therapie duidelijk werd beïnvloed. Bij allen werd een radicale vulvectomie met regionale lymfadenectomie verricht. De gemiddelde leeftijd (59) van deze patiënten is hoger dan die van patiënten met tot de intra-epitheliale fase beperkt gebleven M. Bowen.

Deze drie patiënten zijn ondanks regionale lymfadenectomie binnen twee jaar na de ingreep overleden aan de gevolgen van een gemetastaseerd vulva-carcinoom.

Van de andere 9 patiënten zijn er 8 zonder recidief in leven; een patiënte is overleden aan een oat-cell carcinoom van de long 8 jaar na de diagnose M. Bowen van de vulva, zonder dat er bij obductie een recidief of metastase van de vulva-aandoening werd gevonden.

Cytostatische therapie.

Locale cytostatische therapie werd bij onze groep patiënten niet toegepast. De meest recente publicatie hierover is die van Woodruff e.a. (1973). Zij pasten bij 13 patiënten met een „bowenoïd” carcinoma in situ van de vulva het 5-Fluoro-uracil toe. Bij 5 patiënten was het resultaat teleurstellend. Bij de overige 8 succesvol; de controle periode is echter nog te kort om de waarde hiervan goed te kunnen beoordelen.

Coagulatie therapie.

Electro- of cryocoagulatie werd bij onze patiënten niet toegepast.

Discussie:

Op grond van literatuurgegevens en de in onze serie beschreven 7 patiënten, die primair radiologisch behandeld werden, komen wij tot de conclusie, dat radiotherapie als primaire behandeling niet de voorkeur verdient. Immers bij vijf van de zeven patiënten ontstonden recidieven. Bij vier van deze vijf patiënten was op dat moment reeds sprake van een invasief groeiend plaveiselcel-carcinoom.

Een in het oog springend nadeel van de radiotherapie vormt het feit, dat men door het ontbreken van een volledig histologisch onderzoek van het aangedane epitheelgebied, niet kan uitmaken of er al of niet reeds sprake is van invasieve groei. Dit zelfde nadeel geldt voor de coagulatietherapie.

Men moet slechts vertrouwen op een of meer bipten, waaraan een representatief karakter zeer wel kan ontbreken. Het risico bestaat dan, dat men hierdoor een plaveiselcelcarcinoom over het hoofd ziet, waarvan de primaire therapie chirurgisch dient te zijn (Geling, 1966).

In die gevallen, waarin men door bijzondere omstandigheden (toestand van de patiënte, weigering tot operatie) gedwongen zou worden tot radiotherapie zijn toevlucht te nemen, verdient het aanbeveling een controle uit te oefenen op het resultaat van de therapie door middel van biopsien.

Immers het verdwijnen van de klachten of het macroscopische aspect van de aandoening zijn in dezen onvoldoende betrouwbare maatstaven gebleken.

Chirurgische therapie.

Bij de bespreking van de chirurgische therapie dient men een onderscheid te maken tussen die patiënten waarbij in de proefexcisies reeds sprake is van

invasieve groei (Bowen carcinoom), en die patiënten waarbij de aandoening (nog) beperkt is gebleven tot de intra-epitheliale fase. In het eerste geval zal men evenals bij het plaveiselcelcarcinoom, dat niet op basis van de M. Bowen is ontstaan bij voorkeur een radicale vulvectomy met lymfadenectomy kunnen verrichten (Geling, 1966).

Indien in de biopsie nog slechts sprake is van M. Bowen in een intra-epitheliaal stadium, heeft men de keus tussen een vulvectomy en locale excisie.

Bij deze keus kunnen verschillende factoren een rol spelen:

- a. de grootte van de aandoening.
- b. de begrenzing van de aandoening.
- c. de mogelijkheid tot verdere controle.
- d. de leeftijd van de patiënte.
- e. de burgerlijke staat van de patiënte.

a. De grootte van de aandoening.

Indien de aandoening practisch de gehele vulva bestrijkt of op multiële plaatsen op de vulva vóór komt, zal een vulvectomy de enig juiste therapie zijn. Is de aandoening echter zeer plaatselijk en klein, dan zou men in bepaalde gevallen kunnen volstaan met een locale excisie.

In onze groep patiënten was bij allen, die primair een locale excisie ondergingen de aandoening beperkt (maximaal 4 x 3 cm.). Bij vier van de zeven patiënten, die een vulvectomy ondergingen bleek de aandoening ofwel „zeer groot” (2.x) ofwel multipel (2 x) voor te komen.

Wij zien dus een duidelijke tendens, dat de grootte van de aandoening een rol heeft gespeeld bij de keuze van de toegepaste chirurgische therapie.

b. De begrenzing van de aandoening.

Het macroscopisch aspect van de aandoening kan de indruk wekken alsof deze scherp is begrensd. De zichtbare veranderingen van de huid of slijmvliezen zijn slechts zeer plaatselijk. Elders op de vulva zijn geen huidveranderingen zichtbaar als „verrucae”, „condylomata acuminata” of „vulvitis”.

Men mag echter nooit afgaan op deze klinische indruk, daar deze bedriegelijk kan zijn: ook de normaal aandoende huid kan immers microscopisch reeds carcinoma in situ vertonen.

Objectivering van de klinische indruk van de scherpe begrenzing dient dan ook plaats te vinden middels aanvullend onderzoek.

De toluidine blauw test (Collins en Richart, 1966) kan ons hierbij behulpzaam zijn. Buiten het hiermede aangetoonde gebied kunnen multiële biopsien in de gezonde huid („tissue mapping”) de clinicus preoperatief in staat stellen met zo groot mogelijke nauwkeurigheid de begrenzing vast te stellen.

De kans dat de sneevlakken van de lokaal verwijderde huid eventueel toch nog niet vrij zijn van de aandoening, zal dan zo klein mogelijk zijn.

In het licht van het beschreven multifocaal karakter van de aandoening en

speciaal ook, omdat het macroscopisch zichtbare slechts de top behoeft te zijn van een verraderlijke ijsberg, die zich slechts microscopisch aan ons manifesteert, is de toepassing van deze methoden geboden. Indien het verwijderde huid- of slijmvliesgebied bij zorgvuldig histologisch onderzoek middels serie-coupees geen invasieve groei vertoont en de sneevlakken vrij zijn, kan men hiermee volstaan. Men kan deze procedure vergelijken met een conisatie van de portio zoals deze als verdieping van de diagnostiek en soms als therapie van het carcinoma in situ van de portio plaats vindt.

Ook indien na histologisch onderzoek blijkt, dat men met een locale excisie kan volstaan, is het noodzakelijk de patiënte te blijven controleren. Immers het multifocaal karakter van de aandoening kan verantwoordelijk zijn voor latere recidieven op de vulva. Wij zagen dit bij drie patiënten, waarvan er twee middels hernieuwde locale excisie en een middels een vulvectomy werden behandeld.

c. De mogelijkheid tot verdere controle.

De vraag of patiënte na uiteenzetting van de aard van de aandoening bereid zal zijn deze controle bij zich te laten verrichten, zal deel uit kunnen maken van de overwegingen, die tot de omvang van de chirurgische therapie leiden.

(micro-) invasie	
Pat. no.	Leeftijd
6	34
27	39
28	39
3	47
22	48
30	58
13	59
17	68
8	70
24	72
9	74
21	79
16	86

d. De leeftijd van de patiënte.

De gemiddelde leeftijd (\pm 59 jaar) van de patiënten bij wie (micro-) invasieve groei werd gevonden, ligt hoger dan de gemiddelde leeftijd, die wij voor de patiënten zonder invasieve groei vonden (\pm 51 jaar). De verwachting, dat het risico van invasieve groei op oudere leeftijd eerder zou kunnen optreden, zou een motief kunnen vormen, om op oudere leeftijd eerder tot een vulvectomy over te gaan, ook al lijkt de aandoening (nog) beperkt in omvang.

e. Burgerlijke staat van patiënte.

Door alle vrouwen, die een vulvectomy moeten ondergaan, zal deze ingreep als een ernstig psycho-traumatisch gebeuren worden beleefd, ongeacht leeftijd of burgerlijke staat.

Het behoud van het resterend deel van de vulva vormt, indien mogelijk, een belangrijk voordeel van een locale excisie. Dit geldt met name voor jonge

vrouwen, bij wie de sexualiteit nog een grotere rol kan spelen, dan op oudere leeftijd, hoewel ook op gevorderde leeftijd het gemis van de vulva zeker niet onbetekenend geacht mag worden.

De wens tot behoud van een zo bevredigend mogelijke sexualiteit, en de vraag of de mogelijkheid tot cohabitatie gewenst is (blijft) kan speciaal bij ongehuwden en weduwen een rol spelen bij de keuze van de therapie.

De houding van de patiënte en haar partner ten aanzien van een mutilerende ingreep als een vulvectomy zal bij de beleidslijn betrokken dienen te worden. Bezien wij onze patiëntengroep dan blijkt dat bij drie van de acht patiënten, die primair middels een locale excisie werden behandeld een recidief optrad.

Bij twee van de zeven patiënten, die primair middels een vulvectomy werden behandeld trad een recidief op: beide malen gold het een plaveiselcelcarcinoom; eenmaal een peri-urethraal en een maal een peri-anaal carcinoom. Deze gebieden plegen bij een vulvectomy niet als routine te worden geëxcideerd.

Bij de vier patiënten, die een vulvectomy als secundaire therapie (recidief na locale excisie 1 x en na radiotherapie 3 x) ondergingen, trad geen recidief op.

Civatte e.a. (1970) zijn op grond van literatuurstudie van 170 gevallen van mening, dat de M. Bowen dermate zeldzaam is, dat er onvoldoende waardevolle statistische gegevens zijn, om een uitspraak te kunnen doen over de meest verantwoorde behandeling.

Op grond van onze bevindingen bij dit beperkte aantal patiënten blijkt echter wel dat een succesvolle chirurgische therapie geenszins bij allen gelijkvormig dient te zijn. Veeleer zal men moeten individualiseren. Wel is het opvallend, dat ook de locale excisie zo vaak tot goede resultaten leidt. Het advies in sommige gevallen met locale excisie en controle vooralsnog te volstaan ontwaren wij ook in de recente literatuur.

Terwijl voorheen (Collins, 1955; Woodruff, 1958; Abell en Gosling, 1961) in alle gevallen primair een vulvectomy werd geadviseerd, pleitten Janovski (1968), Rutledge en Sinclair (1968) en Woodruff e.a. (1973) voor een meer individueel gerichte therapeutische benadering. De locale excisie zou volgens hen de voorkeur verdienen bij scherp te begrenzen, bij seriecouples tot de intra-epitheliale fase beperkt gebleven aandoeningen, mits er goede controle van de patiënte mogelijk is.

Vele nodeloos multilerende ingrepen, zouden aldus voorkomen kunnen worden. Collins e.a. (1955-1963-1970) voerden twee redenen aan voor hun advies bij het carcinoma in situ van de vulva primair tot een vulvectomy over te gaan:

1. de aandoening is niet scherp te localiseren.
2. bij 10 % bestaat bij serie-coupe onderzoek tevens reeds micro-invasieve groei, waardoor men alsnog tot een radicale vulvectomy zou moeten overgaan.

Het eerste punt lijkt echter van geval tot geval te verschillen.

Soms is de aandoening wel macroscopisch en met aanvullende middelen als

toluïdine blauw test en multiële biopsien („tissue mapping”) met redelijke betrouwbaarheid te begrenzen.

Het feit dat bij 10 % toch reeds invasieve groei gevonden wordt behoeft ons inziens geen reden te zijn, dan ook bij de overige 90 % van de patiënten primair tot een vulvectomie over te moeten gaan.

Ook indien als primaire therapie een vulvectomie wordt verricht blijkt immers later toch een plaveiselcelcarcinoom elders vlak bij de vulva te kunnen ontstaan, zoals wij bij twee van onze patiënten zagen.

Het is te verwachten, dat de invasieve groei ook gevonden wordt als men bij een te begrenzen kleine aandoening een locale excisie en serie-coupe onderzoek verricht. Wordt invasieve groei gevonden, dan zal men als bij het plaveiselcelcarcinoom van de vulva alsnog tot een radicale vulvectomie dienen over te gaan.

Of men al of niet aansluitend tot lymfadenectomie zal besluiten zal wellicht af kunnen hangen van de diepte van de invasieve groei en de uitgebreidheid van het gebied met invasieve groei (Wharton e.a. 1974).

Zij bestudeerden 25 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de vulva, dat niet dieper dan 5 mm. in de subcutis infiltreerde en dat een diameter van minder dan 2 cm. had. Bij deze door hen als „micro-invasief” gekenschetste aandoeningen bleken de lymfeklieren geen tumorcellen te vertonen; zij kregen geen recidief en overleden niet aan het vulvacarcinoom. Men vond bij hen (nog) geen infiltratie in de lymfebanen van de vulva-huid. Op grond van de bestudering van onze weliswaar beperkte groep patiënten lijkt een lymfadenectomie onvoldoende stringent geïndiceerd om deze belastende ingreep te allen tijde te rechtvaardigen. De twee patiënten die primair een radicale vulvectomie met lymfadenectomie wegens Bowencarcinoom ondergingen en bij wie de lymfeklieren metastasen bevatten, bleken beiden binnen twee jaar overleden te zijn aan de aandoening. De patiënten bij wie de lymfeklieren geen tumorcellen vertoonden, bleken allen meer dan 5 jaar zonder recidief.

Een vulvectomie is uiteraard geïndiceerd, indien de aandoening op meerdere plaatsen op de vulva vóór komt en als de aandoening een groot deel van de vulva bestrijkt.

Ook in geval van een vulvectomie zal men preoperatief de incisieplaatsen het beste kunnen bepalen, door de aandoening middels de toluïdine blauw test en multiële biopsien te begrenzen.

In verband met het beloop van de lymfebanen en de kans dat invasieve groei bij seriecoupes gevonden wordt, verdient ons inziens een radicale (= diepe) vulvectomie de voorkeur boven een eenvoudige (= oppervlakkige) vulvectomie. Op grond van bovengenoemde uitgangspunten luidt ons voorstel voor de therapie globaal als volgt:

A. Bij kleine aandoeningen.

1. Zorgvuldige evaluatie van de begrenzing middels de toluïdine blauw proef en multiële biopsiën van de „gezonde” huid („tissue-mapping”).
 - a. Indien de aandoening hierbij inderdaad klein en scherp begrensd blijkt: locale excisie tot ruim 1 cm. in de gezonde huid.
 - b. Indien de aandoening groter blijkt of niet scherp is af te grenzen, beleid als onder B.
2. Indien de sneevlakken vrij zijn en (micro-) invasieve groei middels seriecoupes onderzoek is uitgesloten, volstaan met controle.
3. Indien invasieve groei wordt gevonden alsnog overgaan tot een radicale vulvectomie en lymfadenectomie.

B. Bij grote, multipel gelocaliseerde of niet scherp af te grenzen aandoeningen.

1. Primair een radicale vulvectomie.
2. Indien bij seriecoupes onderzoek invasieve groei wordt aangetroffen in tweede instantie een regionale lymfadenectomie.

In geval van twijfel is er in het algemeen op oudere leeftijd eerder reden over te gaan tot een radicale vulvectomie, omdat de kans op invasieve groei, zoals ook bij onze groep patiënten bleek, toeneemt met het vorderen van de leeftijd van de patiënte.

In verband met na een zwangerschap waargenomen spontane regressies wordt tijdens de zwangerschap een conservatief beleid geadviseerd.

Nacontrole.

De follow-up van patiënten met M. Bowen van de vulva zal in principe het verdere leven dienen plaats te vinden in verband met de grote kans van multifocale carcinogenese in het epitheel van cervix, vagina, vulva, perineum, en peri-anale huid.

Hierbij verdient naast cytologisch en colposcopisch onderzoek veelvuldig gebruik van de Schiller-test en toluïdine blauw test aanbeveling.

Virologisch, serologisch en cytologisch onderzoek naar herpes simplex virus type 2 kan mogelijk bijdragen tot het vinden van een oorzakelijke (co-) factor van het vulvacarcinoom.

Morbus Bowen vulvae

Samenvatting en conclusies

Het doel van deze studie is de medicus practicus een uitvoerig overzicht te geven van de klinische betekenis van de vulvair gelocaliseerde M. Bowen als te onderscheiden type van het carcinoma in situ van de vulva. Het is ons immers gebleken, dat een vroegtijdige diagnostiek van deze aandoening in de praktijk te wensen over laat en dat er evenmin een eensluidende mening over de te volgen therapeutische gedragslijn bestaat.

De op het slijmvlies van de vulva gelocaliseerde M. Bowen, (abusievelijk) ook wel bekend onder de naam erythroplasie van Queyrat, wordt eveneens in deze studie betrokken.

Op grond van een literatuurstudie en het eigen retrospectief onderzoek van een histologisch zorgvuldig geselecteerde groep patiënten in Nederland wordt getracht een beleidslijn uit te stippelen voor een zo zorgvuldig en verantwoord mogelijke diagnostiek en therapie van deze aandoening.

Literatuur.

Uit de originele publicatie van Bowen blijkt, dat deze het naar hem genoemde ziektebeeld beschouwde als een precancerose in engere zin. Dit begrip houdt in, dat de kans groot is, dat de proliferatieve en/of cellulaire veranderingen, die worden aangetroffen op de lange duur zullen overgaan in een infiltrerend carcinoom. In navolging van Broders wordt voor het begrip precancerose in engere zin tegenwoordig meestal de term „carcinoma in situ” gebezigd.

Hoewel histologisch geen onderscheid mogelijk is tussen M. Bowen en erythroplasie van Queyrat, zal op klinische gronden laatstgenoemde term bij voorkeur gereserveerd worden voor aandoeningen van de glans penis, zoals oorspronkelijk ook door Queyrat (1911) en Darier (1914) bedoeld was.

De belangrijkste klassieke histologische kenmerken, welke slechts wanneer zij gezamenlijk vóórkomen tot het histologische begrip M. Bowen voeren, zijn: hyperkeratose, parakeratose, acanthose, verlies van stratificatie, „clumping nuclei”, onscherpe celgrenzen, tekenen van benigne en maligne dyskeratose, verspreid mitosen, waaronder atypische vormen, ontstekingsinfiltraat in de dermis. De basaalmembraan is bij de klassieke vorm van M. Bowen intact. De term Bowen-carcinoom wordt daarentegen gebezigd in die gevallen, waarin de basaalmembraan (plaatselijk) doorbroken is, en de aandoening plaatselijk een infiltratief karakter heeft, terwijl deze elders nog beperkt is gebleven tot de intra-epidermale fase. Terwijl M. Bowen bij invasieve groei meestal de histolo-

gische kenmerken van een plaveiselcelcarcinoom toont, kan er soms sprake zijn van een basaalcelcarcinoom. In beide gevallen behoudt het carcinoom, zelfs in de invasieve gebieden, ook nog kenmerken van de oorspronkelijke M. Bowen. De differentiële diagnose met keratosis senilis, arsenicumkeratose, radiodermatitis, carcinoma in situ simplex en dysplasie van de vulva kan bijzonder moeilijk zijn. Het onderscheid met M. Paget, pseudo-epitheliomateuze hyperplasie, en (oppervlakkig) basaalcelcarcinoom is eenvoudiger.

Voor het ontstaan van een carcinoma in situ van de vulva worden de volgende factoren, die derhalve ook op M. Bowen van toepassing kunnen zijn, besproken:

1. Voorafgaande radiotherapie.
2. Venerische infecties (lues-herpes simplex virus type 2).
3. Toxische stoffen, m.n. arsenicum.

Een virale infectie, met name het herpes simplex virus type 2, wordt momenteel de meest waarschijnlijke oorzakelijke factor geacht. Voorafgaande radiotherapie als aetiologisch moment lijkt niet waarschijnlijk.

Macroscopisch is de M. Bowen weinig karakteristiek en zijn de huidveranderingen soms minimaal of kunnen zelfs geheel ontbreken. Hardnekkige jeuk aan de vulva is dan de enige klacht van de patiënte. Globaal manifesteert M. Bowen van de vulva zich in twee vormen: de leukokeratotische vorm en de erythroplasie. Op den duur krijgen de afwijkingen een min of meer uitgesproken relief: papillomateus, „hanekam-achtig” of verruceus.

De aandoening komt vaak gelijktijdig op meerdere plaatsen van de vulva voor. Er bestaat géén typische correlatie tussen het macroscopische aspect en het histologisch beeld van de aandoening. De macroscopisch zichtbare aandoening behoeft slechts de top te zijn van een verraderlijke ijsberg, die zich in de voor het oog normale huid voortzet. Deze eigenschap geldt voor alle vormen van carcinoma in situ van de vulva en is van beslissende invloed op de verdieping van de diagnostiek en de te volgen therapeutische gedragslijn.

De gemiddelde leeftijd voor M. Bowen van de vulva is aanmerkelijk lager (44 jaar) dan voor het plaveiselcelcarcinoom van de vulva (60 jaar). Een dergelijk verschil in leeftijd is algemeen bekend voor een carcinoma in situ en het infiltratieve stadium van een carcinoom. De termijn van 16 jaar is echter langer, dan het gemiddelde van 10 jaar, dat bij voorbeeld voor het in situ stadium en het infiltratief carcinoom van de cervix wordt aangegeven.

Het klachtenpatroon en de duur van de klachten zijn identiek aan die van het vulvacarcinoom: jeuk, zwelling, pijn, fluor, en zelden bloedverlies. De klachten kunnen spontaan verdwijnen en recidiveren, zodat de patiënten vaak weinig verontrust zijn. Desondanks is het „patiënts-delay” bij M. Bowen in het algemeen korter dan voor het vulvacarcinoom.

Over het carcinoma in situ van de vulva, — in het bijzonder over de M. Bowen van de vulva —, zijn ons, in tegenstelling tot het carcinoma in situ van de cervix, géén studies bekend, waaruit blijkt hoe groot de kans op uiteindelijke

invasieve groei is bij een reeks onbehandelde patiënten, die gedurende een lange periode vervolgd is. Men moet rekening houden met de mogelijkheid van een spontane regressie van het carcinoma in situ, speciaal bij zwangeren en bij die patiënten, bij wie de aandoening met een herpes infectie gepaard gaat.

Het beloop van de aandoening is langzaam progressief. De termijn welke verstrijkt vooraleer invasieve groei plaats vindt, zou voor M. Bowen beduidend langer zijn dan die welke verloopt tussen het carcinoma in situ simplex en het plaveiselcelcarcinoom. Absolute getallen worden in de literatuur niet genoemd. De weinig indrukwekkende macroscopische afwijkingen, waaronder M. Bowen schuil kan gaan, het langzame beloop en de, in vergelijking met het vulvacarcinoom, jeugdiger leeftijdsgroep van de patiënten met een carcinoma in situ, zijn redenen waarom een biopsie vaak niet verricht en de diagnose pas laat gesteld wordt.

Histologisch onderzoek geeft de sleutel tot de diagnose. Een biopsie is bij chronische vulva-aandoeningen te allen tijde geïndiceerd. De plaatsbepaling van de biopsie wordt bemoeilijkt, wanneer men te maken heeft met gegeneraliseerde, reeds lang bestaande veranderingen van de vulvahuid. Als hulpmiddel hierbij worden vier methoden in de literatuur genoemd:

1. De toluidine blauw proef van Collins (1966) en Richart (1963).
2. De colposcopie.
3. Het toepassen van radio-actief phosphor (P^{32}).
4. Het exfoliatief cytologisch onderzoek.

Met name de toluidine blauw proef lijkt door zijn eenvoud en betrouwbaarheid veelbelovend. Het cytologisch onderzoek wordt door de meeste auteurs te onbetrouwbaar geacht. De tracer-methode met P^{32} is ons inziens in verband met de onnauwkeurigheid van de methode en de te hoge stralenbelasting obsoleet.

Bij de interpretatie van de middels een biopsie gestelde diagnose M. Bowen dient men er op bedacht te zijn, dat tevens elders op de vulva reeds sprake kan zijn van invasieve groei. Dit gegeven moet leiden tot verdieping van de diagnostiek en dient voor het te volgen therapeutisch beleid van doorslaggevende betekenis te zijn.

In toenemende mate bestaat met name in de angelsaksische literatuur over het carcinoma in situ van de vulva de tendens, om M. Bowen, in tegenstelling tot de anogenitale vorm van de M. Paget, niet meer te onderscheiden van het carcinoma in situ simplex. Toch kunnen, afgezien van het reeds genoemde verschil in progressiesnelheid, argumenten worden aangevoerd om het onderscheid tussen M. Bowen enerzijds en het carcinoma in situ simplex anderzijds te handhaven:

- a. De cytologische maligniteitskenmerken zijn bij het carcinoma in situ simplex kwalitatief en kwantitatief minder uitgesproken. Een histologisch onderscheid blijkt voor praktisch alle auteurs mogelijk.
- b. M. Bowen vulvae zou gemiddeld op iets jongere leeftijd vóórkomen.

- c. De snellere progressie van het carcinoma in situ simplex tot invasieve groei heeft consequenties voor de termijn, waarbinnen men de therapie dient in te stellen.

De kans, dat zich bij patiënten met M. Bowen een carcinoom elders in het lichaam ontwikkelt, is aanmerkelijk groter dan bij mensen zonder M. Bowen. Het multifocaal ontstaan van carcinoom in het plaveiselepitheel van de tractus genitalis wordt weerspiegeld in het feit, dat het carcinoma in situ van de vulva in één derde van de gevallen samengaat met een carcinoom (al of niet in situ) van de cervix. Ook bij patiënten met M. Bowen van de vulva blijkt in één derde van de gevallen een cervixcarcinoom te worden aangetroffen. M. Bowen vulvae gaat tevens vaak gepaard met een carcinoma (in situ) vaginae of met perineale dan wel peri-anale M. Bowen.

De ervaringen met carcinoomontwikkeling in de inwendige organen bij patiënten met M. Bowen dienen aanleiding te zijn tot een uitgebreide diagnostiek op intern gebied. Bij patiënten met M. Bowen vulvae zal de gynaecoloog met name bedacht dienen te zijn op afwijkingen van het epitheel van cervix en vagina. Het feit, dat deze aandoeningen niet alleen gelijktijdig met doch ook pas na de diagnose M. Bowen vulvae manifest kunnen worden, noopt tot langdurige zo niet levenslange controle van deze patiënten. Naast regelmatig cytologisch en colposcopisch onderzoek van cervix en vagina, wordt de Schillertest en toluidine blauw test hierbij aanbevolen.

Over de therapie wordt verschillend geoordeeld. Incidenteel werden goede resultaten beschreven na een radiologische behandeling. Veel vaker wordt echter na radiotherapie een recidief of zelfs uitbreiding van de aandoening gemeld. De geringe stralentolerantie van de normale vulvahuid beperkt de mogelijkheid tot effectieve radiotherapie. Een overduidelijk nadeel van de radiotherapie is bovendien het feit, dat men géén histologisch onderzoek middels seriecoupes kan verrichten ten einde (beginnende) invasieve groei te kunnen ontkennen of bevestigen, in welk laatste geval chirurgische therapie zeker de voorkeur verdient. Op de verschillende mogelijkheden van de chirurgische therapie wordt uitvoerig ingegaan.

Bij de keuze tussen locale excisie en vulvectomy spelen de volgende overwegingen een rol:

- a. De uitgebreidheid en het multifocale karakter van de aandoening.
- b. De al of niet scherpe begrenzing van de aandoening.
- c. De kans op invasieve groei, welke toeneemt met het vorderen van de leeftijd van de patiënte.
- d. De burgerlijke staat van de patiënte.

Of men in geval van vulvectomy een eenvoudige (= oppervlakkige) dan wel radicale (= diepe) vulvectomy dient te verrichten wordt door verschillende auteurs wisselend beoordeeld. Het feit, dat 10 % van de gevallen gepaard blijkt te gaan met invasieve groei vormt voor sommigen een reden primair tot radicale

vulvectomie over te gaan. Indien dan bij seriecoupes onderzoek van het vulvectomie-preparaat alsnog invasieve groei wordt gevonden, wordt door hen in tweede zitting een regionale lymfadenectomie geadviseerd. Uitvoering wordt ingegaan op de zgn. „skin-ectomie” procedure van Rutledge en Sinclair (1968), een vorm van locale excisie en „split-thickness skin grafts”, welke bij een zorgvuldig geselecteerde groep patiënten werd toegepast. Het gebruik maken van plastisch chirurgische technieken als „split-thickness skin grafts” en zwaa-lapplastieken wordt geadviseerd indien door de uitgebreidheid van de aandoening een zodanig groot gebied dient te worden geëxciëerd, dat primaire wondsluiting zeker zou leiden tot secundaire wondgenezing.

Na locale cytostatische therapie (5-fluoro-uracil) blijkt bij meer dan de helft van de patiënten met M. Bowen een recidief op te treden. Desalniettemin zou deze therapie wellicht overwogen kunnen worden indien zich bijzondere omstandigheden voordoen: inoperabiliteit op grond van een slechte algemene conditie, uitgebreidheid van de aandoening, weigering van de patiënte tot operatie, en recidieven na een vulvectomie.

Wij achten electrocoagulatie en cryochirurgie als therapie voor het carcinoma in situ van de vulva obsoleet in verband met het feit dat men zo geen histologisch onderzoek middels seriecoupes van het betreffende weefselgebied kan verrichten ten einde invasieve groei te kunnen uitsluiten of bevestigen.

In verband met na de zwangerschap waargenomen spontane remissies wordt in de zwangerschap door meerdere auteurs een conservatief beleid geadviseerd.

Eigen onderzoek.

Het onderzoek had een retrospectief karakter met daaraan inherente nadelen. Het histologisch materiaal was beperkt in omvang, waardoor het vraagstuk van het al of niet als regel samengaan van M. Bowen met carcinoma in situ simplex niet met zekerheid kon worden opgelost. Ook de klinische informatie was wisselend in omvang en nauwgezetheid. Hierdoor konden deelfacetten niet altijd systematisch worden onderzocht. Het therapeutisch beleid is moeilijker retrospectief dan prospectief te evalueren. Gezien de zeldzaamheid van de aandoening is een retrospectief onderzoek echter de enig mogelijke manier om op korte termijn een indruk te verkrijgen over de verschillende facetten van deze aandoening in Nederland.

De gegevens voor deze studie werden verzameld uit 38 gynaecologische en dermatologische klinieken en 28 laboratoria voor pathologische anatomie. In de via een enquête verkregen groep patiënten bleken er 45 met een carcinoma in situ van de vulva voor te komen. Wanneer wij dit aantal vergelijken met het door Broen en Ostergard (1971) vermelde voorkomen van het carcinoma in situ van de vulva, is het door ons gevonden aantal laag te noemen in verhouding tot het potentieel aantal vrouwen, dat hier mogelijk werkelijk aan lijdt. In deze groep van 45 vrouwen met een carcinoma in situ van de vulva bleek M.

Bowen het meest voor te komen 28 patiënten Hierna volgde M Paget 11 patiënten, en het carcinoma in situ simplex 6 patiënten Deze verhouding komt overeen met de in de literatuur vermelde (Abell, 1965)

De histologische revisie werd door een patholoog anatoom verricht Hierbij werden bij 15 van 51 patiënten (28 %) wijzigingen in de oorspronkelijke histologische diagnose aangebracht Door zorgvuldige histologische selectie volgens de originele criteria konden uiteindelijk 30 patiënten met M Bowen of Bowen carcinoom worden verzameld, waarvan tevens voldoende klinische gegevens beschikbaar waren Drie van hen werden als Bowenoid carcinoma in situ benoemd, omdat vele kenmerken van M Bowen aanwezig waren, behalve „clumping nuclei”, en het totaal beeld meer overeenkomst vertoonde met M Bowen dan met het carcinoma in situ simplex De waarneming van Woodruff e a (1973) dat bij voldoende seriecoupes van een vulvectomie-preparaat zowel gebieden met het klassieke beeld van M Bowen, als van het carcinoma in situ simplex kunnen voorkomen, werd door ons zover technisch mogelijk nagegaan Dit geschiedde bij drie patiënten, omdat wij slechts bij hen konden beschikken over het gehele vulvectomiepreparaat Bij een van deze drie patiënten werd in de veelvuldige seriecoupes geen beeld van carcinoma in situ simplex aangetroffen Bij de twee overige patiënten werden behalve M Bowen zeer plaatselijk wel afwijkingen passend bij carcinoma in situ simplex aangetroffen In het overigens beperkt voorhanden zijnde histologisch materiaal van de zes patiënten met een carcinoma in situ simplex konden geen aanknopingspunten voor M Bowen worden gevonden Omgekeerd werden in het beschikbare histologisch materiaal van de overige patiënten met M Bowen geen coupes aangetroffen met carcinoma in situ simplex Bij een patiënte werd naast M Bowen tevens een gebied met M Paget gevonden In principe is het dus mogelijk, dat de verschillende typen van het carcinoma in situ van de vulva naast elkaar bij een patiënte voorkomen In hoeverre dit uitzondering dan wel regel is konden wij op grond van het beperkt voorhanden zijn van het histologisch materiaal in ons onderzoek niet uitmaken

Afgezien van de patiënten, die overleden waren of bij wie de diagnose eerst recentelijk werd gesteld bedroeg de follow-up periode bij alle patiënten meer dan vijf jaar

De gevonden gemiddelde leeftijd van 53 jaar is weliswaar hoger dan in de literatuur wordt aangegeven, doch ligt duidelijk lager dan voor het vulvacarcinoom (60 jaar)

De pariteit en menopauze-leeftijd komen overeen met die van de vrouwelijke bevolking van Nederland De symptomatologie is conform de literatuurgegevens, en gelijk aan die van het vulvacarcinoom

Het „patients-delay” van 10 patiënten (33 %) was even lang als in de literatuur wordt vermeld Voor de overige patiënten bestond geen „patients-delay” Dit percentage van de patiënten met een verzuimde tijd was in de door ons

bestudeerde groep patienten duidelijk lager dan in de literatuur (60 %)

Bij een derde van de patienten was er sprake van een „doctors-delay” van enige jaren

Uit onze studie blijkt, dat venerische infecties, met name lues, mogelijk van aetiologische betekenis zijn bij het ontstaan van M Bowen vulvae. Op grond van ons beperkte materiaal lijkt voorafgaande radiotherapie geen causale of bevorderende factor te zijn voor M Bowen vulvae.

De vraag of arsenicum een co-factor vormt in de pathogenese van deze aandoening kon door ons onderzoek niet beantwoord worden, omdat door het retrospectief karakter hiervan histochemisch onderzoek niet meer mogelijk was. Bovendien was een gerichte anamnese in dezen niet verricht. Het beloop bleek meestal langzaam progressief.

Bij inadequaat behandelde patienten werd jaren later hooguit een geringe mate van invasieve groei vastgesteld of bleek de aandoening zelfs nog geheel tot de intra-epitheliale fase beperkt.

Zeer verraderlijk is de waarneming dat de aandoening bij eerste inspectie op de klinikus een beslist goedaardige indruk maakte, terwijl de histologie hierna als verrassing toch een premaligne afwijking aan het licht bracht. Het gevonden „doctors delay” laat zich hierdoor verklaren.

In afnemende frequentie was de aandoening gelocaliseerd op de labia, commissura posterior, peri anale huid, perineum, clitoris en intergluteale plooï.

Bij geen enkele patiente werd de diagnose tevoren enkel en alleen op grond van het macroscopisch aspect vermoed. De diagnose werd bij alle patienten pas gesteld op grond van een proefbiopsie. De exfoliatieve cytologie bleek onvoldoende betrouwbaar. De toluidine blauw test werd slechts bij een patiente gebruikt. Gezien de eenvoudige toepassingswijze en de betrouwbaarheid van deze proef verdient een frequenter gebruik hiervan aanbeveling.

Bij bijna de helft (5 van de 12) van de patienten, bij wie korte tijd na de proefexcisie een gehele of gedeeltelijke vulvectomie plaats vond, bleken de afwijkingen in het operatie-preparaat in een verder voortgeschreden stadium, dan in het biopsie-aantoonbaar was. Hieruit blijkt de noodzaak tot verdieping van de diagnostiek middels een meer uitgebreide excisie (locale excisie of vulvectomie). Immers indien daarbij alsnog invasieve groei wordt waargenomen, zal dit de te volgen therapeutische gedragslijn wezenlijk moeten beïnvloeden.

Bij zeven van de dertig patienten ($\pm 23\%$) was de glucose tolerantie, beoordeeld volgens de WHO criteria, gestoord. De G.T.T. was echter slechts bij 13 van de 30 patienten onderzocht. Veelvuldiger onderzoek van de glucose-tolerantie bij patienten met vulva-aandoeningen wordt derhalve aanbevolen.

Bij acht van de dertig patienten met M Bowen vulvae (27 %) kwam te enigerlei tijd tevens een cervixcarcinoom voor. Bij twee patienten was naast het cervixcarcinoom tevens een vaginacarcinoom aanwezig, hetgeen duidelijk de mogelijkheid van multifocaal optreden van carcinoom in de distale tractus genitalis bij

M. Bowen vulvae illustreert. Bij 13 van de 30 patiënten werd gelijktijdig met, voorafgaand aan of nadat de diagnose M. Bowen vulvae was gesteld ook een invasief groeiend vulvacarcinoom van het Bowen type (Bowen-carcinoom) gediagnostiseerd.

Radiotherapie komt niet in aanmerking voor behandeling van M. Bowen van de vulva. Bij vijf van de zeven primair radiologisch behandelde patiënten trad, na een aanvankelijke verbetering, na verloop van tijd toch een recidief op. Dit recidief bleek soms zelfs reeds (micro) invasieve groei te tonen.

Op grond van de resultaten bij de groep patiënten, die uitsluitend chirurgisch behandeld werden, zouden wij willen pleiten voor een primaire chirurgische therapie.

Bij de keuze tussen locale excisie en vulvectomy kan men zich laten leiden door de volgende factoren:

- a. Uitgebreidheid van de aandoening.
- b. Begrenzing van de aandoening.
- c. Multifocaal vóórkomen van de aandoening.
- d. Mogelijkheid tot een langdurige follow-up van de patiënte.
- e. De kans op invasieve groei, welke toeneemt met het vorderen van de leeftijd van de patiënte.
- f. Burgerlijke staat van de patiënte.

Het is wenselijk de therapie te individualiseren na overweging van elk van deze factoren. Indien tot een vulvectomy wordt besloten verdient een radicale (diepe) vulvectomy om theoretische redenen de voorkeur boven een eenvoudige (oppervlakkige) vulvectomy.

Ons voorstel voor de therapie luidt schematisch als volgt:

A. Bij kleine aandoeningen.

1. Zorgvuldige evaluatie van de begrenzing middels de toluïdine blauw proef en multiële biopsiën van de „gezonde” huid („tissue-mapping”).
 - a. Indien de aandoening hierbij inderdaad klein en scherp begrensd blijkt: locale excisie tot ruim 1 cm. in de gezonde huid.
 - b. Indien de aandoening groter blijkt of niet scherp is af te grenzen, beleid als onder B.
2. Indien de sneevlakken vrij zijn en (micro-) invasieve groei middels seriecoupes onderzoek is uitgesloten, volstaan met controle.
3. Indien invasieve groei wordt gevonden alsnog overgaan tot een radicale vulvectomy en lymfadenectomy.

B. Bij grote, multipel gelocaliseerde of niet scherp af te grenzen aandoeningen.

1. Primair een radicale vulvectomy.
2. Indien bij seriecoupes onderzoek invasieve groei wordt aangetroffen in tweede instantie een regionale lymfadenectomy.

In geval van twijfel is er in het algemeen op oudere leeftijd eerder reden over te gaan tot een radicale vulvectomie, omdat de kans op invasieve groei, zoals ook bij onze groep patiënten bleek, toeneemt met het vorderen van de leeftijd van de patiënte. In verband met na een zwangerschap waargenomen spontane regressies wordt tijdens de zwangerschap een conservatief beleid geadviseerd. De follow-up van patiënten met M. Bowen vulvae zal in principe het verdere leven dienen plaats te vinden in verband met de grote kans van multifocale carcinogenese in het epitheel van cervix, vagina, vulva, perineum, en peri-anale huid.

Hierbij verdient naast cytologisch en colposcopisch onderzoek veelvuldig gebruik van de Schiller-test en toluïdine blauw test aanbeveling.

Virologisch, serologisch en cytologisch onderzoek naar herpes simplex virus type 2 kan mogelijk bijdragen tot het vinden van een oorzakelijke (co-) factor van het vulvacarcinoom.

Bowen's disease of the vulva

Summary and conclusions

It is the purpose of this study to offer the physician an extensive review of the clinical significance of Bowen's disease of the vulva, considered as a distinct type of carcinoma in situ of the vulva. We started this study because it was our experience that diagnosis was often delayed and because there exists no unanimity about the therapy of choice in literature. Bowen's disease of the mucous membranes of the vulva, (falsely) also known as Erythroplasia of Queyrat, is included in this study. Through study of literature and investigation of a histologically carefully selected group of patients in The Netherlands an attempt is made to elucidate the clinical features and natural history of the disease and to assess its diagnosis and treatment.

Literature.

From the original publication of Bowen we can conclude that he considered this disease as a precancerous dermatosis. He based this opinion on grounds of the cellular characteristics of carcinoma, although not fully developed. If left alone according to him this lesion would possibly develop into cancer. These lesions merge unnoticeably into a stage that is termed carcinoma in situ. In this the cellular changes are the same as those of carcinoma, but in spite of this there is no invasion or metastasis. Although histological distinction between Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat is not possible, it is preferred on clinical grounds to use erythroplasia of Queyrat only for lesions of the glans penis. It was only for these latter lesions that this term originally was coined by Queyrat (1911) and Darier (1914).

Is is emphasised, that the appearance of all the different histological signs together leads to the histological diagnosis of Bowen's disease; i.e.: hyperkeratosis, parakeratosis, acanthosis, loss of stratification, „clumping nuclei", benign and malignant dyskeratosis, mitotic figures with atypical ones, a nonspecific inflammatory reaction in the cutis. The basal cell layer and the basement membrane remain intact in true Bowen's disease. On the other hand the term „Bowen-carcinoma" is used in those cases in which the basal cell layer is broken through. This invasion may occur at first in only one area or in several areas. Although mostly of the squamous cell type carcinoma, sometimes Bowen-carcinoma has all the characteristics of basal cell type carcinoma. In both carcinomas typical features of Bowen's disease persist.

The differential diagnosis with respect to senile keratosis, arsenical keratosis,

radiodermatitis and carcinoma in situ simplex and dysplasia of the vulva can be rather difficult. The differentiation with respect to extra-mammary Paget's disease, pseudoepitheliomatous hyperplasia and (superficial) basal cell carcinoma is much easier.

Three causes of carcinoma in situ of the vulva can possibly be applied to Bowen's disease of the vulva:

1. Preceding radiotherapy.
2. Associated venereal disease (lues-herpes simplex virus type 2).
3. Toxic compounds, especially arsenic.

A viral etiology is strongly suspected. Preceding radiotherapy is not a probable cause.

Grossly the lesions are not very characteristic. Sometimes alterations of the skin are minimal or even absent. The patient has only local irritation and discomfort, especially vulvar pruritus. Roughly there are two forms: the leuko-keratotic form and the erythroplasia. In the long run the lesions become often ulcerated or elevated: verrucal or papillary.

In the vulvar area the lesions are often multicentric.

There is no correlation between the gross and microscopic appearances in the various cases. Sometimes the grossly visible lesion only represents the top of a treacherous iceberg, which continues in the normal appearing skin. This is a special characteristic of all types of carcinoma in situ of the vulva, which should influence further diagnostic and therapeutic measures in a decisive manner.

The average age of patients with Bowen's disease of the vulva is considerably lower (44 years) than that of patients with invasive squamous cell carcinoma of the vulva (60 years). This difference in age is in general accordance with other carcinomas in situ. However a period of 16 years is longer than the average period of 10 years that is reported for the in situ stage and invasive cervical carcinoma.

Symptoms and signs are almost identical to those of invasive squamous cell carcinoma, both in nature as well as in duration: vulvar pruritus, tumor, pain, fluor, and seldom bleeding. The symptoms can disappear and return spontaneously, so that often the patient is not alarmed. Nevertheless patient's-delay is somewhat shorter for Bowen's disease than for invasive squamous cell carcinoma.

We are not familiar with any studies in literature where these lesions, as in carcinoma in situ of the cervix, have been followed for long periods untreated. Their true malignant potential may not be known until after a significant number have been observed without active treatment. Spontaneous regression of the lesion is possible, especially after pregnancy and in those patients with viral infection.

Clinically the disease runs a slowly progressive course. Evidence suggests that

Bowen's disease of the vulva may remain in situ for long periods before showing infiltrative growth, in contrast to carcinoma in situ simplex.

Physician's delay is often long. This may be attributed to several factors:

1. a tendency to consider vulvar carcinoma as a disease restricted to the sixth decade;
2. a tendency to misjudge the superficial lesions of early Bowen's disease as dermatoses or nonspecific reactions;
3. a tendency to regard the slow progression of the disease as evidence of absolute benignancy;
4. a reluctance on the part of the clinician to biopsy vulvar lesions that are not grossly suggestive of carcinoma.

Histological examination provides the diagnosis. Adequate biopsy of all chronic vulvar lesions is indicated. In cases of generalised, longstanding lesions of the vulvar skin, selection of the biopsy sites is difficult. As a means of selecting these biopsy sites four methods are mentioned in literature:

1. Vulvar staining with toluidine blue (Richart, 1963; Collins, 1966).
2. Colposcopy.
3. Radio-active phosphorus (P^{32}) uptake by in situ cancer.
4. Exfoliative cytological investigation.

Toluidine blue staining of the vulva is very helpful in directing attention to certain focal sites which may harbor neoplasia and which would be overlooked by visual inspection alone. The tracer method with P^{32} is inaccurate and dangerous on grounds of the high radiation activity. Exfoliative cytology is considered as unreliable by most authors.

In the interpretation of the diagnosis Bowen's disease, obtained by biopsy, the clinician must keep in mind the possibility, that elsewhere on the vulva invasion might be found. This should influence further diagnostic measures and therapy in a decisive manner.

Especially in Anglo-Saxon literature about vulvar carcinoma in situ the distinction between squamous cell carcinoma in situ (simplex) and Bowen's disease of the vulva has been abandoned. These two are grouped together in contrast to Paget's disease of the vulva. However there are subtle differences between Bowen's disease and squamous cell carcinoma in situ (simplex), which justify maintenance of separate designation of these two types of intra-epithelial carcinoma of the vulva:

- a. The cytological features of malignancy in squamous cell carcinoma in situ, although definite, are more subtle and not nearly as striking as those of Bowen's disease. The bizarre nuclear aberrations of Bowen's disease are absent in squamous cell carcinoma in situ (simplex).
- b. The average age in Bowen's disease of the vulva is lower than that in squamous cell carcinoma in situ (simplex).
- c. The shorter duration of the in situ phase of carcinoma in situ simplex as compared to Bowen's disease compels us to institute earlier definite therapy in the former.

Patients with Bowen's disease are prone to develop cancer of multiple-organ systems in contrast to people without Bowen's disease. The multicentric origin of carcinoma in the squamous cell epithelium of the lower female genital tract is reflected by the occurrence of multiple foci of anaplasia in vulva, vagina and cervix. Observations indicate that at least one third of women with Bowen's disease of the vulva also have carcinoma (in situ) of the cervix. More recently the occurrence of M. Bowen of the vulva with concomitant or subsequently discovered independent primary carcinomas of the perineal and peri-anal skin has been reported.

This occurrence of other carcinoma stresses the importance of search for associated malignant disease in patients with Bowen's disease and long-term follow-up. The gynecologist must have a strong suspicion of carcinoma (in situ) of the cervix and vagina in patients with Bowen's disease of the vulva.

There is no unanimity about the therapy of choice for Bowen's disease of the vulva. Although incidentally good results were obtained by radiotherapy, recurrences or even progression of the lesions have been reported. Effective radiotherapy of vulvar lesions is restricted by the high radiation sensitivity and low radiation tolerance of the vulva. The impossibility to exclude infiltrative growth by means of multiple sections is an obvious drawback of radiotherapy, because in case of invasion surgical therapy is the treatment of choice. The different possibilities of surgical therapy are extensively reviewed.

The following considerations can play a role in the choice between local excision and vulvectomy:

- a. The extensiveness and multicentric character of the lesion(s)
- b. The delineation of the disease process
- c. The chance of invasive growth, which progresses with age
- d. The marital state of the patient

In case of vulvectomy there is no unanimous opinion about simple or radical (= extensive and deep) vulvectomy. Some authors advocate primarily a radical vulvectomy in all cases, because invasive growth was found in 10 % of their cases. When invasion is discovered by careful examination of multiple sections, they proceed to a bilateral lymph node dissection as a second stage procedure.

The treatment of intra-epithelial carcinoma of the vulva by skin excision and split thickness skin grafts is favoured for a selected group of patients with well defined lesions. The deformity resulting from a radical vulvectomy could possibly have been an obstacle to an enjoyable sex life. Plastic surgical techniques as rotation flap repair and split thickness skin grafts are advocated when the extensiveness of the lesion compels to very large excisions which leave large wounds. After topical 5-fluoro-uracil therapy recurrences were seen in more than half of the patients. Nevertheless this new therapy deserves consideration in special circumstances: refusal of operative therapy, inoperability because of bad general condition, extensiveness of the lesion, and recurrence after vulvectomy. Electro-

coagulation and cryosurgery as therapy for carcinoma in situ of the vulva are deemed hazardous, in view of the impossibility to exclude infiltrative growth by means of multiple sections of the operative specimen

Conservative observation is the best approach to take in young pregnant women until after the patient has delivered. The lesions may have disappeared by the time the patient returns after six weeks for her post partum examination

Own study.

The retrospective character of the study has several disadvantages: the histological material was limited in extent, clinical information was variable in punctuality. Nevertheless in view of the rarity of the disease a retrospective investigation is the only possible way to obtain an impression about the different aspects of the disease in The Netherlands

The material of the present study was collected from 38 gynecological and dermatological clinics and 28 institutes of histopathology. By means of an inquiry we obtained the clinical and histological data of a group of 45 patients with carcinoma in situ of the vulva. This number is rather low as compared with the incidence of carcinoma in situ of the vulva reported by Broen and Ostergard (1971)

In order of frequency patients with Bowen's disease (28) were most frequent, then patients with Paget's disease (11), and finally squamous cell carcinoma in situ (simplex) (6). This ratio is in accordance with that mentioned by Abell (1965)

Histology was reviewed by one pathologist. In 15 of 51 patients (28%) the original histological diagnosis was altered. After careful histological selection according to the original criteria 30 patients were found with Bowen's disease or Bowen carcinoma with sufficient clinical data. Three of them were classified as Bowenoid carcinoma in situ, because all characteristics except the „clumping nuclei" were present, and the histological pattern in general was more in accordance with Bowen's disease than with carcinoma in situ simplex.

We tried to investigate if the opinion of Woodruff (1973) could be confirmed. I.e., when multiple sections of a vulvectomy specimen are made, variable histological patterns can be encountered in different sections of the same specimen. This pattern could resemble carcinoma in situ simplex as well as Bowen's disease. The whole vulvectomy specimen was available in only three patients. In one of these three the histological pattern of the multiple sections was uniform Bowen's disease. In the other two a pattern of both Bowen's disease as well as of carcinoma in situ simplex was found. In the limited histological material of the six patients with carcinoma in situ simplex of the vulva no Bowen's disease was found. In the limited histological material of the other patients with Bowen's disease no carcinoma in situ simplex was found. In one patient we found Bowen's and Paget's disease in different sections of the same vulvectomy speci-

men. Thus it is possible that the different histological types of carcinoma in situ of the vulva can be found together in one vulvectomy specimen. Whether this is more a rule than an exception cannot be concluded because of the limited material we studied.

The follow up period was more than 5 years in all patients who were alive. The average age, 53, is higher, than reported in literature, but significantly lower than that of invasive vulvar carcinoma (60 years). Parity and age of menopause are in accordance with those of the female population in The Netherlands. The symptoms and signs were almost identical with those in literature and with those of vulvar carcinoma. The period of patients delay of 10 patients (33 %) was in accordance with literature. The other 20 patients had no patients delay. The percentage of patients with delay in our material was lower than mentioned in literature (60 %). In one third of the patients a considerable doctors delay (some years) was found.

In our material there is no evidence that preceding radiotherapy is a cause of Bowen's disease of the vulva. Venereal disease, especially syphilis, may have an aetiologic significance in Bowen's disease of the vulva. We could not investigate if arsenic is a cofactor in the pathogenesis of Bowen's disease of the vulva, because histochemical examination was not possible in view of the retrospective character of this study.

The course of the disease was protracted. In inadequately treated patients the lesion was only micro-invasive or still restricted to the intra-epithelial stage when excised many years after diagnosis was established.

To the clinician the lesions were not grossly suggestive of carcinoma. Mostly the histological diagnosis was rather a great surprise. This explains the doctors delay. The lesion was localised in diminishing frequency on: labia, fourchette, peri-anal skin, perineal skin, clitoris, and intergluteal fold. The lesion was never suspected on the ground of its macroscopical aspect alone.

In all patients diagnosis was established by means of biopsy. The exfoliative cytological investigation of the lesion was unreliable. The toluidine blue staining test was used in only one patient. In view of its simplicity and reliability we would like to recommend a more frequent use of this method. In nearly half of the patients that were operated shortly after biopsy, the lesion was more advanced in the operative specimen than in the biopsy (5 of 12 patients). This affirms the necessity of further diagnostic measures by means of more extensive excision (local excision or vulvectomy). When invasive growth is found in multiple sections of the operative specimen this should influence further therapeutic measures.

Glucose tolerance was disturbed in 7 of the 30 patients (23 %). However it had been investigated in only 13 of the 30 patients. A screening of the glucose tolerance in patients with vulvar disease is recommended.

8 Of the 30 patients with Bowen's disease of the vulva also had a carcinoma

of the cervix, either before, simultaneously with or after the vulvar lesion was discovered. This percentage (27 %) agrees with that found in literature. Two of these patients with vulvar Bowen's disease and cervical carcinoma had also a carcinoma of the vagina. This clearly demonstrates the multicentric origin of anaplasia in the lower female genital tract in patients with Bowen's disease of the vulva. 13 Of the 30 patients demonstrated an invasive vulvar carcinoma of Bowen's type either before, simultaneously with or after the diagnosis Bowen's disease of the vulva.

Radiotherapy is not adequate as primary treatment of Bowen's disease of the vulva. Five of seven patients showed a recurrence some time after initial „healing” of the lesion. (Micro-) invasive growth could be demonstrated in some of these lesions after surgical excision of the recurrence.

On the ground of the good results in the group of patients primarily treated by surgery, we recommend operative therapy in Bowen's disease of the vulva. The following considerations must play a role in the choice between local excision or vulvectomy:

- a. The extensiveness of the lesion.
- b. The delineation of the lesion.
- c. The possibility of multicentric origin of the lesion.
- d. The possibility of follow-up of the patient.
- e. The chance of invasive growth, which progresses with age of the patient.
- f. The marital state of the patient.

Individualisation is to be preferred in the choice of therapy. When a vulvectomy is decided to, on theoretical grounds a radical (= deep) vulvectomy is preferred to a simple one.

We would like to propose the following therapeutic regimen:

A. In small clearly defined lesions:

1. Carefull assesment of the limits of the disease by means of toluidine blue staining of the vulva and multiple biopsies of the „normal” looking surrounding skin („tissue-mapping”).
 - a. After demonstrating that the lesion is small and clearly defined: local excision up to one centimeter in the normal surrounding skin.
 - b. After demonstrating that the lesion is larger than expected or not clearly defined, therapy as under B.
2. When the margins are free and (micro-) invasive growth has been excluded by multiple sections, follow-up of the patient during her further life.
3. When invasive growth has been demonstrated the patient is subjected to a radical vulvectomy with bilateral lymph node dissection.

B. In case of extensive, multifocal or not clearly defined lesions:

1. Primarily a radical vulvectomy.

2. If after careful study of multiple sections the lesion is found to be invasive, performance of a bilateral lymph node dissection as a second stage procedure.

Generally in case of doubt there is more reason for a radical vulvectomy in the older age group because the chance of invasive growth, as we could also demonstrate in our group, progresses with age of the patient.

In view of the possibility of a spontaneous regression after pregnancy, conservative observation seems the best approach to take in young pregnant women until after the patient has delivered.

After treatment patients with Bowen's disease of the vulva should have regular control in view of the chance of multicentric carcinogenesis in the lower genital tract.

Virological, serological and cytological investigation of herpes simplex virus type 2 may possibly contribute to the discovery of an aetiologic (co-) factor of vulvar carcinoma.

Literatuurlijst

- Aartsen, E J
Maligne aandoeningen van de vulva
Ned Tijdschr Verloskd 70, 1970, 369-387
- Abell, M R, Gosling, J R G
Intraepithelial and infiltrative carcinoma of vulva
Bowen's type
Cancer 14, 1961, 318-329
- Abell, M R
Intraepithelial carcinoma of epidermis and squamous mucosa of vulva and perineum
Surg Clin North Am 45, 1965, 1179-1198
- Aburel, E, Baci, M
Vulvoplastiek mit gestielten Hautlappen bei totaler Vulvectomie
Zentralbl Gynakol 87, 1965, 760-764
- Achten, G, Oost, A van, Ledoux-Corbuser, M
5-Fluoro-uracil (5-FU) ointment in the treatment of basal cell epithelioma. Histological control over a long duration
Dermatologica 140, Suppl I, 1970, 59-64
- Adamsons, K, Reisfield, D
Observation on intradermal migration of Paget cells
Am J Obstet Gynecol 90, 1964, 1274-1280
- Almeida Gonçalves, J C, Noronha, T de
5-Fluoro-uracil (5-FU) ointment in the treatment of skin tumors and keratoses
Dermatologica 140, Suppl I, 1970, 97-108
- Almendral, A C
Radiotherapy of the vulvar carcinoma, in „Aspects and treatment of vulvar cancer”
Basel, Karger, 1972, 154-158
- Amstey, M S
Current concepts of herpes virus infection in the woman
Am J Obstet Gynecol 117, 1973, 717-725
- Arzt, L
Morbus Bowen an der Vulva
Zentralbl Haut Geschlechtskr 30, 1929, 554
- Arzt, L
Morbus Bowen vulvae
Zentralbl Haut Geschlechtskr 53, 1936, 368
- Barbier, G
Erythroplasie vulvaire
Presse Med 35, 1927, 360
- Barclay, D L, Collins, C G
Intraepithelial cancer of the vulva
Am J Obstet Gynecol 86, 1963, 95-106
- Barclay, D L, Collins, C G, Hansen, L H
Problem patients with vulvar malignancy
Clin Obstet Gynecol 16, 1967, 641-654

- Basset, A, Maleville, J, Grosshans, E et al
La forme condylomateuse de la maladie de Bowen vulvaire
Sem Hop Paris 48, 1972, 1343-1349
- Bazala, W
Morbus Bowen - Ein Beitrag zur Frage der Karzinogenese
Zentralbl Gynakol 83, 1961, 503-512
- Berkeley, C, Bonney, V
Leukoplakic vulvitis and its relation to kraurosis vulvae and carcinoma vulvae
Br Med J II, 1909, 1739-1744
- Binazzi, M
Clinical and structural evaluation of the treatment of some hyperplastic and neoplastic skin diseases with 5 fluoro uracil (5-FU) ointment
Dermatologica, 140, Suppl I, 1970, 90-96
- Blau, S, Hyman, A B
Erythroplasia of Queyrat
Acta Derm Venereol (Stockh) 35, 1955, 341-378
- Bloch, Br
Bowensche Dermatoze, histologische Veränderungen unter dem klinischen Bild der Kraurosis et Leukoplakia vulvae
Zentralbl Haut Geschlechtskr 21, 1927, 42
- Boehm, F, Morris, J
Paget's disease and apocrine gland carcinoma of the vulva
Obstet Gynecol 38, 1971, 185-192
- Boutselis, J G
Radical vulvectomy for invasive squamous cell carcinoma of the vulva
Obstet Gynecol 39, 1972, 827-836
- Boutselis, J G
Intraepithelial carcinoma of the vulva
Am J Obstet Gynecol 113, 1972, 734-738
- Bowen, J T
Precancerous dermatoses a study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation
J Cutan Dis 30, 1912, 241-255
- Bowen, J T
Precancerous dermatoses a sixth case of a type recently described
J Cutan Dis 33, 1915, 787-802
- Bowen, J T
Precancerous dermatoses the further course of two cases previously reported
Arch Dermatol Syphilol 1, 1920, 23-24
- Britton, J J
„Letters to the editor“
Obstet Gynecol 28, 1966, 875-876
- Broders, A C
Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium
J A M A 99, 1932, 1670-1674
- Broen, E, Ostergard, D R
Toluidine blue and colposcopy for screening and delineating vulvar neoplasia
Obstet Gynecol 38 1971, 775-778
- de Brux, J
Cytodiagnostic des lésions vulvaires, in „Pathologie de la vulve“
Paris, Masson et Cie 1970, XV, 329-347
- Burdick, C O, Warner, P O
Simultaneous vulvar Bowen's disease and Paget's disease
Obstet Gynecol 23, 1964, 369-400
- Burger, P
Maladie de Bowen a localisation vulvaire
Rev Fr Gynecol Obstet 44, 1949, 11-17

- Cabrera, A , Tsukada, Y , Pickren, J W , Moore, R , Bross, I D J
Development of lower genital carcinomas in patients with anal carcinoma A more than casual relationship
Cancer 19, 1966, 470-480
- Carol, W L L
Über Carcinosis cutis multiformis (verrucosa)
Arch Dermatol Syph 152, 1926, 684-707
- Carrera, J L
Observacion de eritroplasia en vulva
Prensa Med Argent 25, 1938, 694 698
- Carteaud, A , Meyer, J J , Lebrun F
Erythroplasie vulvaire
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 57, 1950, 321-323
- Christopherson W M
The control of cervix cancer
Acta Cytol (Baltimore) 10, 1966, 6 10
- Civatte, A
Les formes baso cellulaires de la maladie de Bowen
Arch Dermato-syphiligr Clin Saint Louis 4, 1932, 498 519
- Civatte, A
Dermatoses precancéreuses, in „Nouvelle pratique dermatologique”
Paris, Masson et Cie, 1936, 6, 636 684
- Civatte, J , Belaich, S , Tsoitis, G , Degos, R
Maladie de Bowen et maladie de Paget, in „Pathologie de la vulve”
Paris, Masson et Cie, 1970, VI, 125-151
- Clark, D G C , Zumoff, B , Brunschwig, A , Hellman, L
Preferential uptake of phosphate by premalignant and malignant lesions of the vulva
Cancer 13, 1960, 775-779
- Collins, C G , Collins, J H , Nelson, E W , Smith, R C , Mac Callum, E A
Malignant tumors involving the vulva
Am J Obstet Gynecol 62, 1951, 1198 1208
- Collins, C G , Kushner, J , Lewis G N , Lapointe, R
Non invasive malignancy of the vulva
Obstet Gynecol 6, 1955, 339-346
- Collins, C G in discussie
Isaacs, J H , Topek, N H
Carcinoma of the vulva
Am J Obstet Gynecol 73, 1958, 1277 1285
- Collins, C G , Barclay, D L
Cancer of the vulva and cancer of the vagina in pregnancy
Clin Obstet Gynecol 6, 1963, 927 942
- Collins, C G , Hansen, L H , Theriot, E
A clinical stain for use in selecting biopsy sites in patients with vulvar disease
Obstet Gynecol 28, 1966, 158 163
- Collins, C G , Roman-Lopez, J J , Lee, F Y L
Intraepithelial carcinoma of the vulva
Am J Obstet Gynecol 108, 1970, 1187 1191
- Contamin, R , Reymond J C
Indications et resultats du traitement des cancers vulvaires, in „Pathologie de la vulve”
Paris, Masson et Cie, 1970, XII, 245-248
- Creasman, W T , Weed, J C , Curry, S L , Johnston, W W , Parker, R T
Efficacy of cryosurgical treatment of severe cervical intraepithelial neoplasia
Obstet Gynecol Surv 28, 1973, 672-674

- Darier, J.
La dermatose précancéreuse de Bowen, dyskératose lenticulaire et en disques
Ann. Dermatol. Syphiligr. (Paris) 5, 1914, 449-471.
- Darier, J.
Précis de dermatologie
Paris, Masson et Cie, 1928, 994.
- Dartigues; Mircouches.
Un cas de dyskératose lenticulaire et en disques, localisé au vagin ou dermatose précancéreuse de Bowen.
Bull. Soc. Méd. Paris 1926, 256.
- Daubresse-Morelle; Dupont
Maladie de Bowen de la vulve.
Rév. Fr. Dermatol. Vénérol. 13, 1937, 161.
- Dean, R. E.; Taylor, E. S.; Weisbrod, D. M., Martin, J. W.
The treatment of premalignant and malignant lesions of the vulva.
Am. J. Obstet. Gynecol. 119, 1974, 59-68.
- Decker, D. G. in discussie
Dean, R. E.; Taylor, E. S.; Weisbrod, D. M.; Martin, J. W.
The treatment of premalignant and malignant lesions of the vulva
Am. J. Obstet. Gynecol. 119, 1974, 59-68.
- Degos, R.; Civatte, J., Lépinay, B.
Maladie de Bowen et maladie de Paget ano-vulvaires en nappe et leur problème thérapeutique.
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr. 70, 1963, 177-181.
- Dehner, L. P.
Metastatic and secondary tumors of the vulva
Obstet. Gynecol. 42, 1973, 47-57.
- Delbanco, E.
Zur Bowensche Krankheit.
Dermatol. Z. 45, 1925, 134-144.
- Diabetes Mellitus.
W. H. O. Tech. Rep. Ser. Nr. 310.
- Dubreuilh, W.
Des hyperkératoses circonscrites.
Ann. Dermatol. Syphiligr. (Paris) III s., 9, 1896, 1158-1165.
- Ebner, H.
Treatment of skin epitheliomas with 5-fluoro-uracil (5FU) ointment. Influence of therapeutic design in recurrence of lesions
Dermatologica 140, Suppl. 1, 1970, 42-46.
- Eichner, E.
Multiple carcinoma in situ.
Obstet. Gynecol. 8, 1956, 508-511.
- Epstein, E.
Association of Bowen's disease with visceral cancer.
Arch. Dermatol. 82, 1960, 349-351.
- Fabre, M. M.
Erythroplasie vulvaire et cancer du col utérin.
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr. 39, 1932, 897-901.
- Fenn, M. E.; Morley, G. W., Abell, M. R.
Paget's disease of vulva.
Obstet. Gynecol. 38, 1971, 660-670.

- Ferreira Marques, J
Beitrag zur Kenntnis der baso- und spinocellularen Formen der Morbus Bowen
Arch Dermatol Syph 176, 1938, 441-447
- Fetherston, W C, Friedrich, E G
The origin and significance of vulvar Paget's disease
Obstet Gynecol 39, 1972, 735-744
- Franklin, E W, Rutledge, F D
Epidemiology of epidermoid carcinoma of the vulva
Obstet Gynecol 39, 1972, 165-172
- Fraser, J F
Bowen's disease and Paget's disease of the nipple
Arch Dermatol Syphilol 18, 1928, 809-827
- Friedrich, E G
Reversible vulvar atypia
Obstet Gynecol 39, 1972, 173-181
- Friedrich, E G, Julian, C G, Woodruff, J D
Acridine orange fluorescence in vulvar dysplasia
Am J Obstet Gynecol 90, 1964, 1281-1287
- Fuhs, cit in Geiger Morbus Bowen
Zentralbl Haut Geschlechtskr 34, 1930, 27
- Fulton, J E, Carter, D M, Hurley, H J
Treatment of Bowen's disease with topical 5 fluoro uracil under occlusion
Arch Dermatol 97, 1968, 178-180
- Gans, O, Steigleder, G K
Histologie der Hautkrankheiten
Berlin, Springer Verlag, 1957, II, 399
- Garcia Orcoyo Tormo, J, De Almada y Magnet J, Gonzalez Blasco G
Clinical aspects and treatment of carcinoma of the vulva, in „Aspects and treatment of vulvar cancer“
Basel, Karger, 1972, 91-96
- Gardiner, S H, Stout, F E, Arbogast, J L, Huber, C L
Intraepithelial carcinoma of the vulva
Am J Obstet Gynecol 65, 1953, 539-549
- Gardner, H L, Kaufman, R H
Intraepithelial carcinoma of the vulva, in „Benign diseases of the vulva“
Saint Louis, C V Mosby Company, 1969, 139-148
- Gardner, M L in discussie
Dean, R E, Taylor, E S, Weisbrod, D M, Martin, J W
The treatment of premalignant and malignant lesions of the vulva
Am J Obstet Gynecol 119, 1974, 59-68
- Garnier, M G
Vulvite erythémateuse circonscrite benigne a type erythroplasique
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 61, 1954, 102-104
- Geiger
Morbus Bowen
Zentralbl Haut Geschlechtskr 34, 1930, 27
- Geling, J H
Over de behandeling van het carcinoma planocellulare infiltrativum vulvae
Dissertatie, Groningen, 1966
- Glowinski, M, Smigla, K, Zakrys, F
Therapeutic procedures in case of Bowen's disease of the external genitals
Ginekol Pol 34, 1963, 745-750

- Goldberg, L C
Bowen's precancerosis with carcinoma
Arch Dermatol Syphilol 36, 1937, 47-52
- Gonin, R
Maladie de Bowen erythroplasie des muqueuses
Dermatologica 92, 1946, 74-79
- Gosling, J R G, Abell, M R, Drolette, B M, Loughrin, T D
Infiltrative squamous cell (epidermoid) carcinoma of vulva
Cancer 14, 1961, 330-343
- Graham, J H, Helwig, E B
Bowen's disease and its relationship to systemic cancer
Arch Dermatol 80, 1959, 133-159
- Graham, J H, Helwig, E B
Bowen's disease and its relationship to systemic cancer
Arch Dermatol 83, 1961, 738-758
- Graham, J H, Mazzanti, G R, Helwig, E B
Chemistry of Bowen's disease relationship to arsenic
J Invest Dermatol 37, 1961, 317-332
- Graham, J H, Helwig, E B
Erythroplasia of Queyrat
Cancer 32, 1973, 1396-1414
- Graham, J H
Precancerous skin and mucocutaneous lesions
Annual meeting American Academy of Dermatology, Chicago, 1973
- Green, T H, Ulfelder, H, Meigs, J V
Epidermoid carcinoma of the vulva An analysis of 238 cases
Am J Obstet Gynecol 75, 1958, 834-847
- Grunner, H
Multizentrischer Morbus Bowen der Vulva
Z Haut Geschlechtskr 43, 1968, 173-177
- Grodsky, L
Uncommon nonkeratinizing cancers of the anal canal and perianal region
N Y State J Med 65, 1965, 894-901
- Grodsky, L
Rare nonkeratinizing malignancies of anal region
Arch Surg 90, 1965, 216-221
- Guhrauer
Bowensche Dermatose
Zentralbl Haut Geschlechtskr 29, 1929, 604
- Gutmann, C
Über die Bowensche Dermatose
Dermatol Wochenschr 80, 1925, 676-685
- Halter, G
Zu den präkanzerösen und präinvasiven Veränderungen der Vulva
Wien Med Wochenschr 107, 1957, 520-522
- Held, E
Oberflächenkarzinom, das zusammenhängend Vulva, Vagina, Portio und Cervix unter dem Bilde der Leukoplakie, des Grades unter der „roten Fläche“ ergreift
Schweiz Med Wochenschr 24, 1943, 181-183
- Helwig, E B, Graham, J H
Anogenital (extramammary) Paget's disease
Cancer 16, 1963, 387-403

- Hillemans, H G
Zur formalen Genese des Carcinoma colli uteri
Arch Gynakol 191, 1958, 235-270
- Houwert, K A F, Polano, M K, Stehouwer, A
Een geval van erythroplasie, overgaand in spino-cellulair carcinoom
Ned Tijdschr Geneeskde 98, 1954, 3060-3064
- Huber, H
Das primäre Carcinom der Vulva Ein Beitrag zur Entstehung und Behandlung.
Arch Gynakol 179, 1950, 1-29
- Hudelo, Oury, Cailliau
Dyskeratose erythroplasiforme de la muqueuse vulvaire
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 4, 1922, 139-142
- Hughes, E C
Obstetric-Gynecologic Terminology
Philadelphia, Davis Company, 1972
- Hunt, E
Diseases affecting the vulva
London, Henry Kimpton Co, 1954
- Ikle, A
Bowen'sche Pracancerose der Vulva mit gleichartigen Epithelveränderungen der Portio
Gynaecologia 147, 1959, 382-389
- Isaacs, J H, Topek, N H
Carcinoma of the vulva
Am J Obstet Gynecol 73, 1957, 1277-1285
- Janovski, N A
Dopa oxidase and P³² uptake in extramammary Paget's disease of the vulva
Gynaecologia 153, 1962, 354-368
- Janovski, N A, Barchet, S
Multicentric Bowen's disease of the vulva
Obstet Gynecol 28, 1966, 170-174
- Janovski, N A, Dubrausky, V
Atlas of gynecologic and obstetric diagnostic histopathology
New York, McGraw Hill Book Company, 1967.
- Janovski, N A
Erkrankungen der Vulva
München, Urban und Schwarzenberg, 1968
- Janovski, N A
Classification of dysplastic and premalignant lesions of the vulva with histologic and histochemical considerations
Int J Gynecol Obstet 8, 1970, 161-170
- Janovski, N A
Dysplastische und pramaligne Veränderungen der Vulva
Histologische und histochemische Betrachtung
Gynakol Rundsch 9, 1970, 161-170
- Jeffcoate, T N A, Davie, T B, Harrison, C. V
Intra-epidermal carcinoma (Bowen's disease) of the vulva
J Obstet Gynaecol Br Emp 51, 1944, 377-385
- Jeffcoate, T N A, Woodcock, A S
Premalignant conditions of the vulva, with particular reference to chronic epithelial dystrophies
Br Med J II, 1961, 127-134
- Jeffcoate, T N A
Chronic vulval dystrophies
Am J Obstet Gynecol 95, 1966, 61-74

- Jones, H in discussie
Rutledge, F , Sinclair, M
Treatment of intraepithelial carcinoma of the vulva by skin excision and graft
Am J Obstet Gynecol 102, 1968, 806-818
- Juhan, C G , Callison, J , Woodruff, J D
Plastic management of extensive vulvar defects
Obstet Gynecol 38, 1971, 193-198
- Katayama, K P , Woodruff, J D , Jones, H W , Preston, E
Chromosomes of condyloma acuminatum, Paget's disease, in situ carcinoma, invasive squamous cell carcinoma and malignant melanoma of the human vulva
Obstet Gynecol 39, 1972, 346-356
- Kaufman, R H , Gardner, H L
Intraepithelial carcinoma of the vulva
Clin Obstet Gynecol 8, 1965, 1034-1050
- Kaufman, R H in discussie
Dean, R E , Taylor, E S , Weisbrod, D M , Martin, J W
The treatment of premalignant and malignant lesions of the vulva
Am J Obstet Gynecol 119, 1974, 59-68
- Kelly, J
Malignant disease of the vulva
J Obstet Gynaecol Br Commonw 79, 1972, 265-272
- King, G M
The place of chemotherapy with 5% 5-fluoro uracil ointment in the treatment of malignant disease of the skin
Dermatologica 140, Suppl I, 1970, 55-58
- Klein, E , Stoll, H L , Miller, E , Milgrom, H , Helm, F , Burgess, G
The effects of 5-fluoro-uracil (5FU) ointment in the treatment of neoplastic dermatoses
Dermatologica 140, Suppl I, 1970, 21-33
- Knight, R van Dyck
Bowen's disease of the vulva
Am J Obstet Gynecol 46, 1943, 514-524
- Kolstad, P , Stafli, A
Atlas of colposcopy
Oslo, Universitetsforlaget, 1972
- Koss, L G , Melamed, M R , Daniel, W W
In situ epidermoid carcinoma of the cervix and vagina following radiotherapy for cervical cancer
Cancer 14, 1961, 353-360
- Krenar, J
Plastische Chirurgie in der Gynakologie
Schattauer Verlag, Stuttgart, 1972
- Krupp, P J , Collins, C G , Lee, F Y L , Collins, J H
Diagnosis prophylaxis and management of vulvar cancer, in „Aspects and treatment of vulvar cancer”
Basel, Karger, 1972, 170-182
- Kuznitzky, E , Jacobi, H
Bowen's disease with metastases (epithelioma of Bowen)
Arch Dermatol Syphilol 38, 1938, 191-197
- Laage, D
Zur Kenntnis des Morbus Bowen im Bereich der weiblichen Genitalorganen
Zentralbl Gynakol 79, 1957, 1919-1923
- Lampe, P H J
Enkele gevallen van de ziekte van Bowen
Ned Tijdschr Geneeskde 83, 1939, 2338-2341

- Leckie, F H
Bowen's disease of the vulva
J Obstet Gynaecol Br Emp 62, 1955, 288-290
- Leigheb, V
Epithelioma basocellulare superficiale della vulva
G Ital Dermatol Syphilol 69, 1928, 1566
- Lever, W F
Histopathology of the skin
Philadelphia, Lippincott Company, 1967⁴
- Lima Filho, O A de, Guarnieri Netto, C de, Lima, M L T de
Molestia de Bowen da vulva
Rev Gynecol Obstet (Rio) 47, 1953, 95 111
- Limburg, H
Über den Morbus Bowen der Vulva und das beginnende Vulvacarcinom
Arch Gynakol 196, 1961, 207 237
- Lock, F R in discussie
Rutledge, F, Sinclair, M
Treatment of intraepithelial carcinoma of the vulva by skin excision and graft
Am J Obstet Gynecol 102, 1968, 815 816
- Lopez Garcia, N
A clinical study of vulvar carcinoma, in „Aspects and treatment of vulvar cancer”
Basel, Karger, 1972, 97-111
- Lopez de la Osa Garcés, L
Etiology and pathogeny of carcinoma of the vulva, in „Aspects and treatment of vulvar cancer”.
Basel, Karger, 1972, 4-15
- Lund, H Z
Tumors of the skin
Armed Forces Institute, 1957, 19
- Lunin, A B
Carcinoma of vulva, review of 50 cases
Am J Obstet Gynecol 57, 1949, 742-747
- Lutz, W
Über Morbus Bowen vulvae et ani
Schweiz Med Wochenschr 71, 1941, 1298 1300
- Macafee, C H G
Some aspects of vulval cancer
J Obstet Gynaecol Br Commonw 69, 1962, 177-195
- Mac Donald, W I
Erythroplasia of Queyrat (in a female)
Arch Dermatol Syphilol 43, 1941, 919
- McAdams, A J, Kistner, R W
The relationship of chronic vulvar disease, leukoplakia and carcinoma in situ to carcinoma of the vulva
Cancer 11, 1958, 740-757
- Mc Gregor, I A
Delayed exposed grafting following radical vulvectomy
Br J Plast Surg 15, 1962, 302-307
- Mc Pherson, H A, Diddle, A W, Gardner, W H, Williamson, P J
Epidermoid carcinoma of cervix, vagina and vulva, a regional disease
Obstet Gynecol 21, 1963, 145 149
- Malkasian, G D, Decker, D G, Mussey, E, Johnson, C E
Chemotherapy of squamous cell carcinoma of the cervix, vagina and vulva
Cln Obstet Gynecol 11, 1968, 367 381

- Marcus, S L
Multiple squamous cell carcinomas involving the cervix, vagina and vulva the theory of multicentric origin
Am J Obstet Gynecol 80, 1960, 802-812
- Mastboom, J L
Intra epitheliaal carcinoom van de vulva (type Bowen), in Liber Amicorum — van Bouwdijk-Bastiaanse
Haarlem, Bohn, 1957, 180-188
- Matras, A
Erythroplasie
Wien Klin Wochenschr 691, 1957, 242 243
- Merrill, J A , Ross, N L
Cancer of the vulva
Cancer, 14, 1961, 13-20
- Merrill, J A in discussie
Rutledge, F, Sinclair, M
Treatment of intraepithelial carcinoma of the vulva by skin excision and graft
Am J Obstet Gynecol 102, 1968, 815
- Merrill J A in discussie
Dean, R E , Taylor E S , Weisbrod, D M , Martin, J W
The treatment of premalignant and malignant lesions of the vulva
Am J Obstet Gynecol 119, 1974, 59 68
- Midana, A , Leigheb, G
5 Fluoro uracil (5FU) ointment in the treatment of benign and malignant skin lesions
Dermatologica 140, Suppl 1, 1970, 75 81
- Miescher, G
Die Prakanzerose der Haut und der angrenzenden Schleimhaute
Schweiz Med Wochenschr 73, 1943, 1072 1082
- Moertel C G , Dockerty, M B , Baggenstoss, A H
Multiple primary malignant neoplasms
Cancer 14, 1961, 221-248
- Montgomery, H
Precancerous dermatoses, in Dermatopathology
New York, Hoeber, 1967, II, 967 1006
- Morton, R F , Villasanta, U
New cancers arising in 1563 patients with carcinoma of the cervix treated by irradiation
Am J Obstet Gynecol 115, 1973, 462-466
- Mouwen, E L J
Over de ziekte van Bowen
Dissertatie, Amsterdam, 1937
- Muller, H
De ziekte van Bowen
Geneeskd Tijdschr Ned Indie 72, 1932, 1263-1269
- Navratil, E
M Bowen
Wien Klin Wochenschr 58 1946, 571 572
- Newman, W , Cromer, J K
The multicentric origin of carcinomas of the female anogenital tract
Surg Gynecol Obstet 108, 1959, 273 281
- Nicolas, J , Massia, G , Rousset, J
La maladie de Bowen des muqueuses
Ann Dermatol Syphiligr (Paris) VII s , 1, 1930, 1113 1137

Nogalez Ortiz, F , Botella Llusia, J
Bowen's and Paget's disease of the vulva, in „Aspects and treatment of vulvar cancer”
Basel, Karger, 1972, 21-27

Nogues, A , Sammartino, R
Eritroplasia de la vulva
Bol Soc Obstet Ginecol (B Aires) 30, 1951, 46

Novak, E R , Woodruff, J D
Gynecologic and obstetric pathology
Philadelphia, W B Saunders Company, 1967

Ornel, J D , Whimster, I W
Carcinoma in situ associated with virus containing anal warts
Br J Dermatol 84, 1971, 71-73

Palmer, J P , Spratt, D W
Pelvic carcinoma following irradiation for benign gynecological diseases
Am J Obstet Gynecol 72, 1956, 497-505

Pautrier, L M
Erythroplasie du gland (maladie de Bowen des muqueuses)
Dermatologica 87, 1943, 169-174

Pautrier, L M , Danon, R
Erythroplasie de la vulve
Dermatologica 90, 1944, 81-83

Pedersen, E , Høeg, K , Kolstad, P
Mass screening for cancer of the uterine cervix in Østfold county, Norway an experiment
second report of Norwegian cancer society
Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 11, 1971

Perez, C A , Arneson, A N , Galakatos, A , Samanth, H K
Malignant tumors of the vagina
Cancer 31, 1973, 36-44

Peterka, E S , Lynch, F W , Goltz, R W
An association between Bowen's disease and internal cancer
Arch Dermatol 84, 1961, 623-629

Petersen, O
Spontaneous course of cervical precancerous conditions
Am J Obstet Gynecol 72, 1956, 1063-1070

Peterson, W F , Robinson, H M
Intra epithelial epithelioma (Bowen's disease) of the vulva
Arch Dermatol 71, 1955, 615-617

Plaza, R de la
General principles of oncological plastic surgery and their application to the treatment of
cancer of the vulva, in „Aspects and treatment of vulvar cancer”
Basel, Karger, 1972, 112-126

Plummer, G , Masterson, J G
Herpes simplex virus and cancer of the cervix
Am J Obstet Gynecol 111, 1971, 80-84

Polachowski, K
Erythroplasie der Vulva, behandelt mit dem Präparat Bayer E 39
Zentralbl Gynakl 86, 1964, 1054-1058

Pozzo, A
Morbo di Bowen dei genitali e glicosuria
G Venet Sci Med 8, 1934, 642-645

Queyrat, L
Érythroplasie du gland
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 22, 1911, 378-382

Ramel, E
Maladie de Bowen a localisation vulvaire
Schweiz Med Wochenschr 66, 1936, 366

Random, H
Rezidivierender Morbus Bowen im Bereich der ausseren weiblichen Genitalorganen
Zentralbl Gynakol 87, 1965, 222 225

Richart, R M
A clinical staining test for the in vivo delineation of dysplasia and carcinoma in situ
Am J Obstet Gynecol 86, 1963, 703-712

Richon, L
La maladie de Bowen des muqueuses (trois premiers cas).
Ann Dermatol Syphiligr (Paris) 6, 1925, 191 204

Robinson, F
Repair after vulvectomy a survey of thirty-nine cases
Br J Plast Surg 15, 1962, 293-301

Rom, R de, Boddaert, J, Thiery, M
Carcinome in situ de la vulve
Bull Soc R Belge Gynecol Obstet 25, 1955, 552 558.
Brux Med 36, 1956, 1299 1305

Rothman, St
Morbus Bowen
Zentralbl Haut Geschlechtskr 44, 1933, 262

Rudge, W S
Neoplasmas da vulva
Matern Infanc (Sao Paulo) 7, 1949, 60-62

Rusch
Morbus Bowen
Zentralbl Haut Geschlechtskr 21, 1927, 555

Rutledge, F, Smith, J P, Franklin, E W
Carcinoma of the vulva
Am J Obstet Gynecol 106, 1970, 1117 1130

Rutledge, F, Sinclair, M
Treatment of intraepithelial carcinoma of the vulva by skin excision and graft
Am J Obstet Gynecol 102, 1968, 806 818

Scarpa, C
Summary of our trial with 5-fluoro-uracil (5 FU) ointment on the treatment of basal cell
epithelioma and senile keratosis
Dermatologica 140, Suppl I, 1970, 114 118

Shingleton, H M, Fowler, W C, Palumbo, L, Koch, G G
Carcinoma of the vulva — Influence of radical operation on cure rate
Obstet Gynecol 35, 1970, 1-6

Slankard, J E in discussie
Dean, R, Taylor, E S, Weisbrod, D M, Martin, J W
The treatment of premalignant and malignant lesions of the vulva
Am J Obstet Gynecol 119, 1974, 59-68

Staffeldt, Kl
Zur Frage der multiplen Karzinomentstehung im unteren Genitaltrakt
Geburtshilfe Gynakol 164, 1965, 92 101

Stern, B D , Kaplan, L
Multicentric foci of carcinomas arising in structures of cloacal origin
Am J Obstet Gynecol 104, 1969, 255 266

Suurmond, D
Lichen sclerosus et atrophicus of the vulva
Arch Dermatol 90, 1964, 143-152

Swart Bruinsma, W A , Herrmann, W A
Uitwendige behandeling met 5-fluoro uracil
Ned Tijdschr Geneeskde 117, 1973, 1115 1118

Szathmary, S
Über die leukoplakieartige Form der Bowenschen Krankheit
Dermatol Wochenschr 88, 1929, 117 121

Taussig, F J
Leukoplakic vulvitis and cancer of the vulva, etiology, histopathology, treatment, 5 years result
Am J Obstet Gynecol 18, 1929, 472 503

Taussig, F J
Cancer of vulva, analysis of 155 cases (1911 1940)
Am J Obstet Gynecol 40, 1940, 764 779

Taylor, C W
Dermatology of the vulva
J Obstet Gynaecol Br Commonw 69, 1962, 881-887

Touraine, A , Solente, G , Gisselbrecht, H
Epithelioma sur erythroplasie bowenienne de la vulve
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 43, 1936, 1701-1704

Tovell, H M , Frick, H C
The management of carcinoma of the vulva
Bull Sloane Hosp Wom 7, 1961, 91 94

Towpik, J
Erythroplazja a stany przedrakowe skory
Przegl Dermatol 1951, 1

Ullery, J C in discussie
Barclay, D L , Collins, C G
Intraepithelial cancer of the vulva
Am J Obstet Gynecol 86, 1963, 102 104

Underwood, P B , Hester, L L
Diagnosis and treatment of premalignant lesions of the vulva, a review
Am J Obstet Gynecol 110, 1971, 849 857

Verhoeven, A
Diagnostische en therapeutische aspecten van de morbus Paget vulvae
Voordracht Ned Vereniging voor Gynaecologie en Obstetrie, november 1973
Ter perse

Vigne, P , Bonnet, J
Erythroplasie vegetante tres etendu de la vulve
Mars Med 1, 1937, 166 170

Wallace H J , Whimster, I W
Vulvar atrophy and leukoplakia
Br J Dermatol 63, 1951 241 257

- Watson, J R , Counseller, V S
Carcinoma of the vulva
Surg Clin North Am 31, 1951, 1079 1090
- Watson, T A
Incidence of multiple cancer
Cancer 6, 1953, 365 371
- Weissenbach, R J , Levy Franckel, Martineau
Maladie de Bowen de la region perineo crurale
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 45, 1938, 278 279
- Wharton, J T , Gallagher, S , Rutledge, F N
Micro invasive carcinoma of the vulva
Am J Obstet Gynecol 118, 1974, 159 162
- Williams, S B
Reconstruction of the vulva — a new approach
Br J Plast Surg 22, 1969, 4-15
- Woodruff, J D
Paget's disease of the vulva
Obstet Gynecol 5, 1955, 175-185
- Woodruff, J D , Huldebrandt, E
Carcinoma in situ of the vulva
Obstet Gynecol 12, 1958, 414-424
- Woodruff, J D , Novak, E R
Postirradiation malignancies of the pelvic organs
Am J Obstet Gynecol 77, 1959, 667 675
- Woodruff, J D , Novak, E R
Premalignant lesions of the vulva
Clin Obstet Gynecol 5, 1962, 1102-1118
- Woodruff, J D , Williams, T J
Multiple sites of anaplasia in the lower genital tract
Am J Obstet Gynecol 85, 1963, 724 743
- Woodruff, J D , Baens, J S
Interpretation of atrophic and hypertrophic alterations in the vulvar epithelium
Am J Obstet Gynecol 86, 1963, 713 723
- Woodruff, J D in discussie
Rutledge, F , Sinclair, M
Treatment of intraepithelial carcinoma of the vulva by skin excision and graft
Am J Obstet Gynecol 102, 1968, 806 818
- Woodruff, J D , Davis, H J , Jones, H , Recio, R G , Salini, R , Park, I
Correlated investigative technics of multiple anaplasias in the lower genital canal
Obstet Gynecol 33, 1969, 609-616
- Woodruff, J D , Julian, C , Puray, T , Mermut, S , Katayama, P
The contemporary challenge of carcinoma in situ of the vulva
Am J Obstet Gynecol 115, 1973, 677-686
- Worringer, F
De la keratose senile a l'epithelioma
Dermatologica 122, 1961, 349-359
- Yosey, W E , Nahmias A , Naib, Z M
The epidemiology of type 2 (genital) herpes simplex virus infection
Obstet Gynecol Surv 27, 1972, 295-302

Curriculum Vitae

De auteur werd op 4 maart 1942 geboren te Tilburg. Van 1954 tot 1960 bezocht hij het St. Odulphus-Lyceum te Tilburg en het Canisius-College te Nijmegen (Gymnasium B). In 1960 bezocht hij de medische faculteit van de Rijksuniversiteit te Utrecht, alwaar het artsexamen werd afgelegd op 15 maart 1968. In 1968 en 1969 was hij als reserve officier arts werkzaam bij de Koninklijke Luchtmacht en als arts assistent op de interne afdeling van het St. Liduina Ziekenhuis te Apeldoorn.

Van 1969 tot 1974 volgde hij de opleiding tot vrouwenarts aan de kliniek voor Verloskunde en Gynaecologie van de Katholieke Universiteit te Nijmegen, het Canisius Ziekenhuis te Nijmegen en het Hervormd Diaconessenhuis te Arnhem.

In juli 1974 werd hij ingeschreven als vrouwenarts in het Specialistenregister van de Koninklijke Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst.

Sedertdien is hij als vrouwenarts verbonden aan het Hervormd Diaconessenhuis te Arnhem.

Stellingen

1. Bij Morbus Bowen van de vulva verdient individueel gerichte operatieve therapie de voorkeur boven radiotherapie.
2. Indien een ovariumtumor bij een zwangere aanleiding geeft tot virilisatie is de kans groot dat de tumor maligne is.
A. T. M. Verhoeven, J. L. Mastboom, H. A. I. M. van Leusden en W. H. M. van der Velden
Virilization in pregnancy coexisting with an (ovarian) mucinous cystadenoma: a case report and review of virilizing ovarian tumors in pregnancy. Obstet. Gynecol. Surv. 28, 1973, 597-622.
3. Galactorroe is een multiconditioneel symptoom, waarachter ernstige aandoeningen schuil kunnen gaan, hetgeen aanleiding dient te zijn tot een uitgebreid multidisciplinair onderzoek.
A. T. M. Verhoeven
Galactorroe; diagnostische en therapeutische aspecten. Ned. Tijdschr. Geneesk. 118, 1974, 864-872.
4. De behandeling van mammacarcinoom dient tijdens zwangerschap in principe dezelfde te zijn als bij niet zwangere vrouwen.
5. Primaire menurie berust veelal op een congenitale vesicovaginale "fistel", welke gepaard gaat met atresia vaginae.
A. T. M. Verhoeven
Primary menouria due to congenital vesicovaginal fistula. Obstet. Gynecol. 41, 1973, 515-520.
6. Bij radicale operaties wegens cervixcarcinoom bij jonge meisjes kan het gerechtvaardigd zijn te streven naar het behoud van de ovaria.
A. T. M. Verhoeven
Mesonephric carcinoma of the cervix uteri in an 8-year old girl treated by hysterectomy. Europ. J. Obstet. Gynecol. 2, 1972, 145-151.

7. Bij Morbus Paget van de vulva verrichte men primair een radicale vulvectomie. Indien bij seriecoupes onderzoek invasieve groei wordt aangetroffen geschiede alsnog een regionale lymfadenectomie.
A. T. M. Verhoeven
Morbus Paget vulvae; diagnostische en therapeutische aspecten.
Annalen Ned. Ver. Obstet. Gynaecol. 1973. Ter perse.
8. Febriële reactie na amnionpunctie moet, speciaal bij hydramnion, doen denken aan de mogelijkheid van vruchtwaterinfusie in de moederlijke circulatie.
D. V. I. Fairweather en W. Walker
Obstetrical considerations in the routine use of amniocentesis in immunized Rh. negative women.
J. Obstet. Gynaecol. Br. Cwlth. 71, 1964, 48.
A. T. M. Verhoeven, ongepubliceerde waarneming, 1973.
9. Door het huidige bevolkingsonderzoek naar phenylketonurie is het te verwachten dat een toenemend aantal vrouwen met deze aandoening kinderen zal krijgen. Herinvoering van een phenylalanine-arm dieet tijdens de zwangerschap van deze vrouwen kan hun progenituur behoeden voor cerebrale beschadiging door hyperphenylalaninaemie van de moeder.
R. A. MacCready, H. L. Levy
The problem of maternal phenylketonuria.
Am. J. Obstet. Gynecol. 113, 1972, 121-128.
10. Ten einde oneigenlijk gebruik van uitkeringen wegens arbeidsongeschiktheid te voorkomen dient niet de keurend medicus doch degene, die wettelijke regelingen terzake formuleert, er op te wijzen, dat bij voldoende cumulatie van taken uiteindelijk ieder individu wel arbeidsongeschikt moet worden. Een dergelijke cumulatie zou in het belang van het individu voorkomen moeten worden en zou een reden moeten zijn hem uit te sluiten van het recht tot uitkering.
L. H. T. S. Kortbeek
Arbeidsongeschiktheid en cumulatiesyndroom.
Metamedica 53, 1974, 84-86.
11. Het huidige honoreringssysteem van de verloskundigen in Nederland staat een optimaal resultaat in de verloskunde in de weg.
12. De invoering van de titel „vroedmeester” voor mannelijke verloskundigen zou discriminerend zijn ten opzichte van zijn vrouwelijke collega.

